FACULTÉ DE MEDECINE DE STRASBOURG

ANNÉE 1937 № 37

THÈSE

présentée pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

par

RODIER, Paul, Marie
Interne des Hôpitaux
né le 24 Septembre 1908
à COLMAR (Haut-Rhin)

Sur les troubles de la synthèse de la vitamine C chez le nourrisson et les modifications concomitantes dans l'excrétion urinaire de l'azote

Président: M. P. ROHMER, Professeur

STRASBOURG
Imprimerie Ch. & J. Goeller, 6c, Place d'Austerlitz
1937

FACULTÉ DE MEDECINE DE STRASBOURG

ANNÉE 1937 № 37

THÈSE

présentée pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

par

RODIER, Paul, Marie
Interne des Hôpitaux
né le 24 Septembre 1908
à COLMAR (Haut-Rhin)

Sur les troubles de la synthèse de la vitamine C chez le nourrisson et les modifications concomitantes dans l'excrétion urinaire de l'azote

Président: M. P. ROHMER, Professeur

STRASBOURG
Imprimerie Ch. & J. Goeller, 6c, Place d'Austerlitz
1937

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

Doyen . . . . . MM. FORSTER ✻ ✪ I.
Assesseur . . . . . SCHAEFFER ✪ I.

Professeurs

Embryologie	MM. ANCEL ✻ ✪ I.
Anatomie	FORSTER ✻ ✪ I.
Histologie	BOUIN O. ✻ ✪ I.
Physiologie	SCHAEFFER ✪ I.
Physique biologique	VLÈS ✻ ✪ I.
Chimie biologique	NICLOUX O. ✻ ✪ I.
Anatomie pathologique	MASSON ✻ ✪ I.
Pharmacologie, Médecine expérimentale	SCHWARTZ ✪ I.
Hygiène, Bactériologie	OBERLING
Médecine légale	N . .
Clinique médicale	MERKLEN ✻ ✪ I. AMBARD ✻ ✪ I.
Clinique chirurgicale	LERICHE O. ✻ ✪ I. STOLZ ✻ ✪ I.
Clinique ophtalmologique	REDSLOB ✻ ✪ I.
Clinique dermatologique	PAUTRIER O. ✻ ✪ I.
Clinique psychiatrique	PFERSDORFF ✻ ✪ I
Clinique neurologique	BARRÉ ✻ ✪ I.
Clinique gynécologique et accouchements	REEB ✪ I.
Clinique infantile	ROHMER ✻ ✪ I.
Clinique oto-rhino-laryngologique	CANUYT ✻ ✪ I.
Hydrologie thérapeutique et Climatologie	N . .

Professeurs sans chaire :

MM. ARON Max ✻ ✪ I.
BELLOCQ ✻ ✪ I.
MM. GERY ✪ I.

Chargés de cours et Agrégés

MM. BENOIT ✪ A.
FONTAINE ✪ A.
GELMA ✪ I.
GUNSETT ✻ ✪ I.
HANNS ✻ ✪ I.
HUMBERT ✻ ✪ A.
KAYSER ✪ A.
KELLER ✪ I.
KREIS ✪ A.
MM. LE GUYON
REISS
SIMONIN ✻ ✪ A.
THIVOLLE ✪ A.
VAUCHER ✻ ✪ I.
WAITZ
WEISS A. ✪ A.
WOLF ✪ A.

Agrégé libre: M. SIMON ✻ ✪ A.

Directeur de la Clinique dentaire: M. ROMEY O. ✻ ✪ A.

Chargés d'un cours complémentaire:

MM M. MEYER ✪ A. ROEDERER ✪ A.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Serment d'Hippocrate.

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Etre suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548005_0067

A LA MEMOIRE DE MA MERE

A MON PERE

à qui je dois tout.

A MA FIANCEE

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS.

A notre Maître et Président de Thèse,

Monsieur le Professeur P. ROHMER,
Professeur de Clinique Infantile
à la Faculté de Médecine de Strasbourg,

en reconnaissance de l'éducation
pédiatrique qu'il nous a donnée.

A nos Maîtres d'Internat:

Monsieur le Professeur A. STOLZ,
Professeur de Clinique Chirurgicale
à la Faculté de Médecine de Strasbourg,

Monsieur le Professeur Pr. MERKLEN,
Professeur de Clinique Médicale
à la Faculté de Médecine de Strasbourg,

Monsieur le Professeur R. CRUCHET,
Professeur de Clinique Médicale Infantile
à la Faculté de Médecine de Bordeaux,

dont nous avons été l'interne à la suite d'un échange entre les deux Facultés.

Nous les remercions des conseils qu'ils nous ont donnés et de l'intérêt qu'ils nous ont porté.

A Monsieur N. BEZSSONOFF,
Docteur ès-Sciences,
Chef de Laboratoire à la Clinique Infantile
de la Faculté de Médecine de Strasbourg,

qui fut pour nous, pendant le temps passé au laboratoire de la Clinique Infantile, un guide constant et bienveillant; qu'il trouve ici le témoignage de notre profonde reconnaissance, de l'estime et de l'affection que nous lui portons.

INTRODUCTION

Aspect de la question de la synthèse de la vitamine C par l'organisme animal.

En ce qui concerne les besoins en vitamine C (acide ascorbique, répondant à la formule $C^6H^8O^6$) des divers organismes animaux, il existe deux espèces bien distinctes. D'une part, les «espèces carençables» qui, privées de cette substance, font des accidents scorbutiques: l'homme, le singe, le cobaye; pour eux, la vitamine C constitue un aliment indispensable à la vie. D'autre part, les «espèces incarençables» qui font elles-mêmes la synthèse de la vitamine C dont leur organisme a besoin et qui ne font jamais de scorbut; ce groupe comprend la plupart des mammifères, autres que l'homme, le singe et le cobaye (vache, certaines races de chiens, chat, rat, etc.) et toute la famille des oiseaux (pigeons, poules, etc.).

Parsons avait montré depuis longtemps déjà (1920) que le foie des rats soumis à un régime carencé en vitamine C conservait intact ses propriétés antiscorbutiques. Depuis, ces faits ont été confirmés par de nombreux auteurs, entre autres par Giroud et Leblond (1934). Ceux-ci, expérimen-

tant sur le rat et le chat, ont constaté que les organes de ces animaux, en particulier la surrénale, donnaient la même réaction au nitrate d'argent acide (test histo-chimique de la vitamine C) que les organes des animaux alimentés normalement.

On a fait des constatations analogues en ce qui concerne la vache. Hughes, Fritsch, Cave et Riddel, expérimentant sur le cobaye, ont montré (1927) que le lait d'une vache, maintenue pendant trois ans au régime strictement carencé en vitamine C, gardait son pouvoir antiscorbutique, et ils concluent que l'organisme de cet animal est capable de faire la synthèse de la vitamine C. Rohmer, Bezssonoff et Stoerr ont confirmé ces faits (1935). Ils mettent en évidence — en dosant la vitamine C par la méthode de Bezssonoff — une montée brusque de ce facteur dans le lait, au printemps, avant même la saison des pâturages, donc à une époque où les fourrages ont une teneur encore très faible en vitamine C.

En 1925, Hauge et Carrick concluent de même en ce qui concerne le poulet; ils avaient remarqué, sur des poulets dont les mères avaient été mises à un régime carencé en vitamine C et soumis eux-mêmes à un régime carencé depuis leur naissance, que leur foie avait encore une réelle valeur antiscorbutique. Ray, en employant la méthode chimique, en dosant l'acide ascorbique du foie, n'a pu que confirmer ces faits.

Quant au cobaye et au singe, nous savons que ces animaux sont incapables de résister à l'avitaminose; le cobaye, soumis à un régime scorbutigène, succombe entre le 25e et le 34e jour en

présentant tous les signes d'un scorbut floride (hémorragies ostéo-musculaires, etc.).

Cependant, d'après Giroud et ses élèves, il existerait un certain degré de synthèse, même chez le cobaye. Dans une série d'expériences effectuées sur des cobayes qui, au départ de l'expérience, présentaient un taux de 0 mgr. 9 d'acide ascorbique dans leurs surrénales, ils constatent qu'après une chute brusque dans les premiers jours du régime carencé, les valeurs d'acide ascorbique restent pratiquement stables dans la suite (0 mgr. 05) ; mais ces quantités seraient insuffisantes pour les besoins de l'organisme.

Chez le foetus de cobaye, cette fonction de synthèse paraît plus évidente. Mouriquand et Mlle Schoen (1933) ont montré que, pendant la gestation, l'organisme maternel semblait peu souffrir de la carence du régime en vitamine C jusqu'au jour de la parturition; à partir de ce moment apparaissent tous les signes de carence avec cachexie et mort rapide. Se basant sur des observations ultérieures faites avec Gillet et Cœur (1935), Mouriquand se refuse à admettre la synthèse; il constate, en effet, que très souvent le foetus de mère soumise au régime scorbutigène est lui-même atteint de lésions scorbutiques et que ses organes, en particulier les surrénales, ne présentent presque jamais la réaction au nitrate d'argent acide de Giroud et Leblond (la réaction n'a été trouvée positive qu'une fois sur douze cas). Cependant Giroud et Leblond (1935) ont réussi à mettre en évidence cette réaction dans le testicule d'un foetus de cobaye dont la mère était au régime scorbutigène depuis 15 jours. Toutefois récemment,

Mouriquand a fait une réserve significative à ses conclusions de 1935 et admet comme possible un certain pouvoir de synthèse chez le foetus, mais insuffisant pour maintenir un stock de vitamine C capable de le protéger contre la dystrophie scorbutique.

Qu'en est-il du nourrisson humain? Comment expliquer l'absence de scorbut au cours des premiers mois de la vie? On sait, en effet, que le scorbut ne se voit que rarement avant l'âge de 6 mois, même chez le nourrisson alimenté artificiellement (lait de vache), donc généralement carencé.

D'après les uns (Mouriquand, Wachholder, Neuweiler, etc.), cette résistance à l'avitamonise C est due à l'existence de *réserves* de vitamine C apportées par le nouveau-né, réserves qui se videraient progressivement dans les mois qui suivent, et parfois plus rapidement sous l'influence de certains facteurs pathologiques, tels que les infections. Les autres, et en premier lieu l'Ecole de Strasbourg de Rohmer et Bezssonoff, pensent que le nourrisson — jusqu'à un certain âge du moins — est capable de faire lui-même la *synthèse* de la vitamine C.

Etudiant l'élimination urinaire de la vitamine C chez dix nourrissons sains mis à un régime carencé, Rohmer, Bezssonoff et Stœrr constatent que jusqu'à 11 mois environ le nourrisson continue à éliminer de la vitamine C quoique n'en recevant pas par son régime; cette élimination augmente même dans certains cas. Chez l'enfant plus âgé, par contre, la vitamine C disparaît rapidement. Ces expériences démontrent, pour la première fois, que le «nour-

risson humain, sain et normalement constitué, est capable de faire la synthèse de la vitamine C». Cette fonction commence à baisser rapidement dès le 6e mois et se perd définitivement après la première année. Dans une série d'autres expériences, les auteurs ont été amenés à préciser certaines conditions de cette synthèse.

1° Cette synthèse ne se fait qu'à condition que la nourriture contienne la provitamine et certains facteurs, tels que les vitamines liposolubles A et D: un nourrisson mis au régime scorbutique, mais qui est également carencé en facteurs A et D, n'élimine plus d'acide ascorbique; il suffit d'ajouter ces facteurs liposolubles à son régime pour que la synthèse de la vitamine C se rétablisse et qu'il continue à l'éliminer dans ses urines (expériences faites sur 9 nourrissons de 1 à 8 mois; résultats concluants dans 8 cas sur 9). Ces faits ne permettent cependant pas de préciser si l'influence sur la synthèse de la vitamine C est due à l'action conjugée de A et de D ou appartient uniquement à l'une des deux vitamines. Notons que, d'après v. Euler, l'évolution biologique de la vitamine A est intimement liée à celle de la vitamine C.

2° Rohmer, Bezssonoff et Stœrr ont enfin montré que chez les nourrissons malades, présentant une infection quelconque, la synthèse était affaiblie ou rendue inopérante. Les urines de ces nourrissons, au lieu de donner, aves le réactif de Bezssonoff (BR), une réaction violette, témoin de la présence de vitamine C, donnent une réaction jaune ou un trouble.

Un autre argument en faveur de la synthèse apporté par l'Ecole de Strasbourg est donné par

le fait d'une teneur particulièrement élevée de vitamine C dans le liquide céphalo-rachidien du prématuré et du nouveau-né normal. Mêmes constatations de Giroud et de ses élèves qui mettent en évidence, par leur méthode histo-chimique au nitrate d'argent, des taux très élevés d'acide ascorbique dans les organes, en particulier dans la surrénale, des foetus humains.

Existe-t-il des faits qui s'opposent à cette conception de la synthèse chez le nourrisson? Neuweiler, étudiant l'élimination urinaire de la vitamine C (par la méthode de Tillmanns) chez 45 nourrissons âgés de 9 à 10 jours, constate que les enfants recevant une nourriture riche en vitamine C (lait de femme) en éliminent plus que ceux qui sont alimentés artificiellement. 19 enfants reçoivent de la vitamine C jusqu'à saturation (30 mgr. d'acide ascorbique par kg.), et l'auteur constate que le pourcentage éliminé par les urines est d'autant plus grand que l'alimentation de l'enfant est plus riche en C. Sur ces faits, l'auteur conclut que le jeune nourrisson est incapable de faire la synthèse.

Wachholder attaque également les conclusions de Rohmer et Bezssonoff, en déniant à la réaction de Bezssonoff toute spécificité vis-à-vis de la vitamine C. Nous reviendrons sur cette critique dans la suite, à propos de la technique du dosage par la méthode de Bezssonoff.

Ce sont les seuls arguments que les adversaires de la synthèse apposent à la théorie de l'Ecole de Strasbourg.

Contre la théorie des réserves plaident les faits suivants rapportés par Rohmer, Bezssonoff et Stœrr: 3 nourrissons, respectivement âgés de 3 et

de 5 mois, sont saturés en recevant 100 mgr. d'acide ascorbique par kgr. de poids et par jour. La teneur de leur liquide C. R. monte, le 5e jour de l'expérience, du simple au triple. Huit jours après qu'on eût cessé l'administration d'acide ascorbique, les valeurs étaient retombées à un taux sensiblement normal. Il résulte de ces observations que l'organisme du jeune nourrisson élimine rapidement l'excès d'acide ascorbique qu'on lui fait ingérer et maintient la teneur de ses humeurs en vitamine C au taux qu'il détermine lui-même en opérant la synthèse. Donc il est incapable de constituer des réserves.

Il en est de même du cobaye et du singe. Zilva, en 1919, et Anderson, en 1929, ont montré sur des singes et des cobayes que l'administration préalable de fortes doses de vitamine C ne modifiait en rien l'évolution du scorbut, quand on mettait ensuite ces animaux à un régime scorbutigène. Les expériences de Rohmer, Bezssonoff et Stœrr confirment ces observations: 8 cobayes reçoivent pendant 2 jours 500 mgr. d'acide ascorbique par jour, puis sont mis au régime scorbutigène; ils succombent entre le 29e et le 34e jour, donc dans les délais habituels; le sang ne contient plus de trace d'acide ascorbique après 7 jours de régime scorbutigène; les organes n'en renferment plus après 9 jours.

Tous ces faits prouvent, d'une façon incontestable, que ce qui protège le jeune nourrisson contre le scorbut, ce ne sont pas des réserves de vitamine C qu'il apporte en naissant, mais bien sa faculté de synthétiser lui-même ce facteur en l'absence de tout apport alimentaire.

BUT DU TRAVAIL.

Ce fait une fois acquis, en ce qui concerne le nourrisson sain, nous pouvons nous demander ce que devient cette faculté de synthèse chez le nourrisson malade. Est-elle inhibée par la maladie ou continue-t-elle à fonctionner normalement? Si cette dernière hypothèse est exacte, que devient la vitamine C dans l'organisme du nourrisson malade? Est-elle détruite ou est-elle utilisée en plus grande quantité?

Rohmer, Bezssonoff et Stœrr éprouvant par le BR les urines d'un certain nombre de nourrissons malades et constatant que ceux-ci n'excrétaient plus de vitamine C, concluent qu'au cours de la maladie «la faculté de synthèse de la vitamine C était affaiblie ou rendue inopérante».

Nous avons dosé la vitamine C dans le liquide céphalo-rachidien et dans les urines d'un certain nombre de nourrissons malades. Nous avons utilisé, pour ce dosage, la méthode de Bezssonoff (réactif à l'acide molybdophosphotungstique). Nous avons préféré effectuer ces dosages dans le liquide céphalo-rachidien plutôt que dans le sang, ceci pour deux raisons:

1° Le liquide céphalo-rachidien est un milieu intérieur présentant des conditions de constance plus grandes que le sang.

2° Une partie notable de la vitamine C du sang s'y trouve sous forme oxydée réversible et ne se prête pas au dosage par la méthode de Bezssonoff.

Nous avons, d'autre part, étudié l'index de brome des urines en rapport avec certaines réactions urinaires anormales observées par le réactif de Bezssonoff chez les nourrissons malades pour essayer de nous rendre compte de la signification de ces phénomènes.

Enfin, nous avons suivi l'évolution de la vitamine C dans le liquide céphalo-rachidien, ainsi que les modifications de la réaction urinaire au cours de la convalescence.

Avant de rapporter les résultats de nos observations, nous tenons à exposer en détail la technique du dosage par le procédé de Bezssonoff, ainsi que certaines critiques auxquelles a donné lieu cette méthode.

Chapitre Premier.

Méthodes de dosage de la vitamine C.

I. — TECHNIQUE DU DOSAGE PAR LE PROCEDE DE BEZSSONOFF.

L'acide molybdo-phosphotungstique a été isolé par Bezssonoff en 1921. C'est en 1934, aidé par Delire et van Wien, qu'il a pu, pour la première fois, indiquer les bases d'un dosage de la vitamine C, fondé sur l'application de son réactif.

L'acide molybdo-phosphotungstique

$$3\,[(Mo\,O_3)\,[17\,(Tu\,O_3)\,(P_2\,O_5)]\,24\,H^2O)]$$

oxydé en solution aqueuse acide la vitamine C ($C^6H^8O^6$), donnant naissance à une réaction violette dont l'intensité est exactement proportionnelle à la concentration de la vitamine dans le milieu.

La réaction violette est due à une oxydo-réduction irréversible portant sur le groupe ène-diol — COH : COH — présent dans la molécule de la vitamine. Dans le cas de la vitamine C, cette coloration violette est stable et n'est suivie ni précédée d'aucune autre réaction colorée ou formation de

précipité, même en présence d'un excès de BR. (réactif de Bezssonoff).

D'autres substances peuvent également donner cette réaction violette, tel le réductone, l'hydroquinol, le quinhydrol; ce sont des produits de laboratoire qui normalement ne se rencontrent pas dans les milieux naturels. Les polyphénols, fréquents dans ces milieux, bien que possédant le groupe ène-diol, ne donnent pas la réaction diénolique type, la réaction violette, mais une réaction jaune-brun; la réaction violette n'apparaît que quand on ajoute le réactif en grand excès; ceci est vraisemblablement dû à l'interférence d'autres groupes ou noyaux contenus dans leurs molécules. Le scatol donne, avec le BR, une coloration orange stable.

Une erreur fréquente dans le dosage de la vitamine C par le BR se produit quand les milieux biologiques donnent ce que Bezssonoff a appelé «la réaction du tanin». Elle se manifeste par une coloration jaune-brun virant dans le mauve, ensuite dans le violet quand le BR est ajouté en grand excès. Cette «réaction du tanin» est provoquée par l'acide digallique ainsi que par d'autres substances. Quand on dose la vitamine en présence de tels composés, il faut introduire le réactif en quantité suffisante pour la faire réagir entièrement, tout en évitant l'excès du réactif qui détermine le virage au violet de la réaction tanin. La solution du problème est facilitée par le fait que le BR se fixe en premier lieu sur la vitamine, ce qui s'explique facilement si on considère que le potentiel oxydo-réducteur de la vitamine se trouve à un niveau plus bas

que celui des substances qui provoquent la réaction du tanin.

On évite cette erreur de dosage en introduisant le BR dans une solution convenablement diluée, en quantité suffisante pour obtenir, en présence de la vitamine, une teinte violette encore visible et insuffisante pour déterminer le virage au violet des tanins. Une autre erreur est due à certaines impuretés présentes dans le réactif B, qui donnent une légère coloration violette en présence d'acide urique. On peut cependant éviter cette erreur en acidifiant convenablement le liquide soumis au dosage au cours de sa défécation (Bezssonoff et Mme Wolozyne).

Conditions générales du dosage.

Le BR se prépare de la façon suivante: 44 gr. de tungstate de soude et 2 gr. 7 d'acide phosphomolybdique purs sont dissous dans 100 cc. d'eau redistillée sur permanganate. La solution est conservée à l'abri de la lumière pendant 4 jours. On sépare ensuite le dépôt qui s'est formé, et on ajoute au filtrat 300 cc. d'eau, 5 cc. d'acide ortho-phosphorique et 40 cc. d'acide sulfurique à 25% volumétrique. Le mélange, placé dans une capsule, est évaporé au bain-marie à 40° jusqu'à atteindre le quart de son volume initial. On décante ensuite le liquide verdâtre qui recouvre les cristaux jaune-pâle formés au cours de l'évaporation. On lave rapidement ces cristaux par de l'eau bidistillée (10 cc.), on les sèche entre deux feuilles de papier filtre. On dissout 30 gr. de cristaux dans 50 cc. d'eau bidistillée. La solution doit être claire. Elle

est maintenue à une température de 45° environ et additionnée goutte à goutte et en remuant constamment de 17 cc. 5 d'acide sulfurique à 50% volumétrique. On laisse refroidir la solution à l'abri de la lumière. La cristallisation est achevée au bout de 6 heures environ. On rassemble les cristaux sur un papier filtre et on les lave à l'acide sulfurique à 15%, puis avec une petite quantité d'eau bidistillée.

On vérifie la pureté du réactif en introduisant les dernières gouttes de lavage dans une solution de pyrogallol à 1‰. Le réactif pur donne une réaction jaune-brun qui se conserve telle pendant plusieurs heures. Quand le réactif renferme des impuretés, il donne avec le pyrogallol une coloration violette. Dans ce cas, il faut continuer le lavage des cristaux jusqu'à disparition complète des impuretés.

On prépare deux solutions, l'une contenant 2 gr. 5, l'autre 1 gr. d'acide molybdo-phosphotungstique dissout dans 100 cc. d'acide sulfurique à 5%. Les deux solutions sont conservées dans des flacons compte-gouttes en verre brun. Nos flacons donnent 15 gouttes par cc. Par conséquent, 1 goutte de la première solution contient 1 mgr 7, et 1 goutte de la seconde 0 mgr. 7 de réactif cristallin.

L'unité colorimétrique que nous avons utilisée pour nos dosages est celle qui donne la concentration de l'acide ascorbique en mgr. par litre (U.C). 1 U.C. est la teinte violette que donne, en présence du réactif, 1 mgr. de vitamine C dissout dans un litre d'eau. Cette teinte égale en intensité celle que produit 0 mgr. 55 d'hydroquinol dissout dans un litre d'eau.

Il faut 0 mgr. 8 de réactif pour communiquer à 10 cc. d'une solution de vitamine C une teinte violette d'intensité égale à 1 U.C. Donc une goutte du réactif à 2,5%, apportant 1 mgr. 7 de réactif cristallin, suffit pour faire apparaître une coloration de 2 U.C. dans 10 cc. de la solution éprouvée.

Préparation de l'étalon colorimétrique.

On pèse exactement 110 mgr. d'hydroquinol et on les dissout dans 200 cc. d'eau bidistillée, mesurés en se servant d'une fiole jaugée. On prend 1 cc. de cette solution que l'on introduit dans une fiole jaugée de 100 cc.; on complète jusqu'au trait par de l'eau bidistillée. Il est utile de remplacer l'eau par une solution d'acide sulfurique à 5% volumétrique. Dans ce milieu acide, l'étalon peut se conserver, à l'abri de la lumière, pendant 3 jours environ.

On prend 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3 cc. de cette dernière solution que l'on introduit respectivement dans 6 tubes gradués à 5 cc. (diamètre intérieur 8 mm.); on complète jusqu'à 5 cc. par de l'eau bidistillée, ou mieux encore par une solution d'acide sulfurique à 5%; on introduit dans chaque tube 2 gouttes de BR à 2,5%.

Les étalons sont prêts à l'usage 10 minutes après l'addition du réactif.

L'intensité de la teinte violette dans le tube étalon est très faible, mais des yeux exercés distinguent facilement une coloration violette dont l'intensité est égale ou inférieure à 0,5 U.C.

Le tube 1 correspond à 1 U.C., le tube 2 à 2 U.C., etc...

Solutions déféquantes.

On défèque l'urine et le liquide C. R. à l'aide de deux solutions:

1) une solution d'acétate neutre de plomb à 10% et d'acide acétique glacial à 11% volumétrique;

2) une solution d'acide sulfurique à 2,5% volumétrique.

On opère avec de l'urine fraîche ou conservée à la glacière, mais pas plus de 20 heures. A 10 cc. d'urine, on ajoute 5 cc. de déféquant 1, on attend 2 minutes et on introduit de suite, sans filtrer, 5 cc. de la solution 2. Après 1 minute d'attente, on filtre. Dans le cas du liquide céphalo-rachidien, l'acide sulfurique peut être remplacé par une solution de sulfate de soude à 20%. Pour 4 cc. de la solution 1, on introduit 6 cc. de la solution de sulfate de soude. Mais le dosage doit être pratiqué aussitôt après la ponction lombaire; on peut prendre des quantités de liquide C.R. moindres, 2, 3, 5 cc. par exemple.

Les solutions qu'on traite au BR doivent être limpides. Généralement, une filtration rapide sur papier suffit, à condition toutefois que le filtre porte suffisamment de précipité et qu'on laisse tomber les premières gouttes dans le liquide non filtré. Quand la filtration se fait mal, et pour éviter l'oxydation de la vitamine, on effectue cette filtration sous le gaz d'éclairage et en utilisant la trompe à eau (filtres en alundun).

Application à l'urine: L'urine, après filtration, est:

1) ou incolore, et dans ce cas, il suffit de comparer la teinte développée par le BR à celle des différents tubes de l'échelle colorimétrique;

2) ou colorée en jaune; la réaction produite par le réactif, au lieu d'être franchement violette, sera mauve. Dans ce cas, il faudra utiliser le comparateur pour éliminer la couleur propre de l'urine.

Une urine claire, après adjonction de BR, peut donner trois réactions différentes:

1) ou une teinte violette; on ajoute généralement 1 goutte de BR à 2,5% à 5 cc. de liquide; si la quantité de réactif contenue dans la goutte a produit toute la couleur qu'elle était capable de donner, on ajoute une deuxième goutte. On compare à l'étalon colorimétrique — en se servant bien entendu des mêmes tubes — et on multiplie le résultat par 2 (dilution de moitié de l'urine en raison du déféquant);

2) ou une teinte jaune, pareille à celle de la solution de tanin;

3) ou un précipité.

Chez le nourrisson et le jeune enfant ces deux dernières réactions ne se rencontrent guère que dans les cas pathologiques.

Application au liquide céphalo-rachidien:

Après défécation et filtration, le liquide C.R. est toujours parfaitement limpide. L'adjonction de BR ne produit qu'exceptionnellement une réaction autre que la réaction violette.

Les résultats discordants que certains auteurs ont obtenus avec le réactif de Bezssonoff et qu'ils mettent sur le compte de sa non-spécificité vis-à-vis de la vitamine C (v. Euler, Mouriquand, Wachholder) tiennent essentiellement à certaines erreurs de technique, aux conditions dans lesquelles ce réactif est appliqué (trop grand excès de

réactif) et, en premier lieu, à son impureté. Ces impuretés réagissent avec l'acide urique (1 mgr. d'acide urique engendre la même teinte que 0 mgr. 016 de vitamine, d'après Bezssonoff; d'après v. Euler, la réaction serait plus forte). Ces causes d'erreurs se laissent facilement éliminer en utilisant une technique adéquate décrite précédemment.

II. — Parmi les autres méthodes chimiques et physiques habituellement employées pour le dosage de la vitamine C, citons:

1. — LA METHODE DE TILLMANS.

Connue depuis 1930, cette méthode est basée sur l'emploi d'un indicateur de potentiel d'oxydo-réduction, le 2-6 dichlorophénol-indophénol. Le pouvoir réducteur de la vitamine C est mesuré d'après sa capacité de décolorer cet indicateur; le titre de l'indicateur est établi au moyen d'une solution déterminée d'acide ascorbique.

L'avantage de cette méthode est qu'elle est simple et d'application facile. Elle présente, par contre, de nombreux inconvénients:

1) La marge de la teinte de décoloration est assez grande et amène de ce fait des erreurs de déterminations très importantes;

2) Il existe d'autre part dans les milieux biologiques de nombreuses autres substances qui décolorent le dichlorophénol-indophénol, le glutathion, la cystéine, etc. On essaie d'éviter cette erreur en opérant dans certaines conditions d'acidité déterminées et par certains procédés de défécation.

3) Une autre erreur provient de la variation du pouvoir décolorant de la vitamine en fonction de sa concentration dans le milieu biologique. L'erreur de dosage peut dépasser 100 p. 100.

Ces erreurs dénient toute valeur précise au procédé de dosage de la vitamine C par décoloration du dichlorophénol-indophénol.

2. LA METHODE DE MARTINI ET BONSIGNORE (1934).

Cette méthode est basée sur le principe suivant: la vitamine C soumise à un éclairage très fort de lumière visible (500 watts) abaisse fortement le niveau potenitel d'oxydo-réduction de la solution, ce qui détermine la décoloration rapide du bleu de méthylène.

Le pH de la solution influe beaucoup sur la sensibilité de la méthode; quand on opère au pH qui assure la meilleure limpidité de la solution (pH 5, 8), la sensibilté devient très limitée.

La méthode de Martini est une des méthodes les plus spécifiques, mais elle est d'exécution très délicate.

3. LA METHODE DE MEUNIER.

Plus récente (1937), elle est basée sur l'étude cinétique de la décoloration de l'indophénol par la vitamine C. Méthode encore à l'étude, mais qui donne d'une façon rapide et exacte des renseignements quantitatifs sur l'acide ascorbique. Elle demande un appareillage spécial et coûteux, un colorimètre muni d'éléments photo-électriques.

Nous n'avons énuméré là que quelques-unes des nombreusecs méthodes de dosages de la vitamine, les plus connues.

Chapitre II.

Etude comparée de la teneur en vitamine C du liquide céphalo-rachidien et des urines chez le nourrisson malade.

A. — Avant de rapporter les faits concernant le nourrisson malade, nous tenons à préciser les taux de vitamine C que l'on trouve chez le nourrisson sain. Ceci est indispensable pour bien se rendre compte de l'importance des différences qui existent entre l'état normal et l'état pathologique.

Nos dosages portent sur 21 nourrissons bien portants dont l'âge varie entre 10 jours et 17 mois. Les taux de vitamine C des urines et du liquide C. R. sont exprimés en mgr. ‰.

Age	Poids (en gr.)	Alimentation	vitamine C Liq. C. R.	vitamine C urines
1. 10 jours	3.500	Pélargon à 14% (lait sec acide Nestlé)	10	16
2. 10 jours	3.720	Pélargon	7	24
3. 12 jours	3.970	I/I eau	10	12
4. 1 mois	3.360	I/I eau d'avoine	8	14
5. 1 mois ½	3.810	I/I eau d'avoine	12	10
6. 1 mois ½	prématuré	Pélargon	7	25
7. 1 mois ½	2.150 (prémat.)	lait de femme + babeurre	7	18
8. 2 mois	2.900	Pélargon	8	20
9. 2 mois	2.740 (prémat.)	babeurre + I/I crème d'av.	8	8
10. 3 mois	5.540	II/I cr. d'avoine	8	16
11. 3 mois	3.480	babeurre	7	16
12. 3 mois ½	4.200 (prémat.)	II/I cr. d'avoine	10	24
13. 4 mois	3.500 (prémat.)	II/I cr. d'avoine	7	6
14. 4 mois	5.400	II/I cr. d'avoine	7	22
15. 4 mois		Pélargon	7	25
16. 4 mois	4.380	II/I cr. d'avoine	8	24
17. 5 mois	4.770	II/I cr. d'avoine	9	20
18. 7 mois		II/I, bouillies, jus de fruits	7	précipité
19. 11 mois	7.240	bouillies, légumes	12	R. jaune
20. 12 mois		bouillies, légumes	12	30
21. 17 mois	9.400	bouillies, légumes	7	24

D'après ces données, on constate que, quel que soit le régime alimentaire du nourrisson, qu'il soit complètement carencé comme le babeurre, moyennement comme le coupage de I/I, de II/I, le Pélargon, ou qu'il soit riche en vitamine C (lait de femme, régime avec jus de fruits, légumes), la teneur en vitamine C du liquide céphalo-rachidien reste sensiblement constante; elle varie en somme peu, entre 7 et 12 mgr. ‰, avec une moyenne d'environ 8 mgr. 5.

L'élimination urinaire varie entre 6 et 30 mgr. ‰. Sur ces 21 cas, nous n'avons constaté que deux fois une réaction pathologique dans les

urines, une réaction jaune et un précipité. Nous reviendrons ultérieurement sur la signification de ces réactions à propos des nourrissons malades. Chez le nourrisson sain — du moins apparemment sain — ces cas sont exceptionnels.

Chez le nouveau-né et le prématuré, la teneur en vitamine C du liquide céphalo-rachidien est plus élevée. Rohmer, Bezssonoff et Stœrr indiquent une moyenne de 14 mgr. ‰ chez le nouveau-né normal dans les premiers jours de la vie, de 27 mgr. ‰ chez le prématuré.

B. — Connaissant ces taux normaux — surtout celui plus stable du liquide céphalo-rachidien — nous pouvons mieux nous rendre compte de l'importance de leurs modifications dans les états pathologiques. Nos dosages portent sur 44 nourrissons, présentant des affections diverses: infections (infections rhino-pharyngées, bronchites, broncho-pneumonies, otite, pyélite, etc...), troubles digestifs, dystrophies alimentaires (athrepsie, hypotrophie), eczéma, rachitsme, etc. Leur âge varie entre 1 et 26 mois.

Voici, groupés, les résultats de nos dosages: la vitamine C est toujours indiquée en mgr. ‰; pour l'indication de l'intensité du précipité urinaire, nous utilisons les signes suivants:

\+ pour une précipitation, seulement dans l'urine déféquée;
\++ pour une précipitation dans l'urine diluée de moitié;
\+++ pour une dilution au tiers;
\++++ pour une dilution au quart.

	Age	Poids (gr.)	Alimentation	Diagnostic	Vitam. C en mgr.°/₀₀ dans le Liq. C. R.	Réactio des urines
1.	1 mois	2.800	Pélargon 7%	Hypothrepsie	2	réactio jaune
2.	1 mois ½		Pélargon 9%	Athrepsie (Sténose du pylore)		++
3.	1 mois ½	2.900	Babeurre	Hypothrepsie d'origine dyspeptique	3	+
4.	2 mois	4.200	Bageurre	Dyspepsie moyenne	2	+
5.	5 mois		Babeurre	Infection rhino-pharyngée, Dyspepsie secondaire (39°)	1,5	+
6.	4 mois		II/I cr. de riz	Infection R. P.	2	+
7.	3 mois	3.290	Pélargon 12%	Hypothrepsie par sous-alimentation	2	r. jaun
8.	3 mois	4.130	Pélargon 14%	Hypothrepsie par sous-alimentation au sein	2	1 mgr. °/
9.	2 mois ½	4.200	Lait de femme babeurre	Dyspepsie grave d'origine otitique	3	r. jaun
10.	5 mois	4.700	II/I cr. de riz	Rachitisme	0,5	++
11.	2 mois	2.840	Lait de femme babeurre	Athrepsie	0	++
12.	3 mois	3.810	Pélargon	maladie de Leiner-Moussous	2	0
13.	4 mois	5.740	Lait albumin.	Bronchopneumonie (38°5)	1	++
14.	5 mois	6.730	Pélargon 14%	Bronchite-otite (38°)	2	++
15.	5 mois	4.800	Soupe de malt	Entérite (39°)	1,5	+
16.	3 mois	5.540	I/I cr. de riz	Eczéma	2	+
17.	1 mois ½	2.900	Pélargon 14%	Hypothrepsie d'orig. dyspepsique	2,5	++
18.	3 mois ½	5.000	I/I cr. de riz	Infection R. P.	2,5	++
19.	4 mois ½	3.700	Lait albumin.	Pyélite chronique (37°8)	1,5	++
20.	4 mois	3.120	Pélargon 14%	Hypothrophie par sous-alimentation	0	++
21.	3 mois	4.150	Babeurre	Dyspepsie moyenne	2	r. jaun

	Age	Poids (gr.)	Alimentation	Diagnostic	Vitam. C en mgr.‰ dans le Liq. C. R.	Réaction des urines
22.	2 mois	3.340	lait de femme	Hypothrepsie par entérite	3	r. jaune
23.	7 semaines	2.890	lait de femme babeurre	Hypothrepsie d'orig. dyspeptique	3	r. jaune
24.	2 mois		lait de femme babeurre	Athrepsie	1	+
25.	3 semaines	3.250	lait de femme	Dyspepsie en voie de guérison	5	8 mgr. ‰
26.	4 mois	4.150	Babeurre	Bronchite - Dyspepsie secondaire	2	+
27.	3 mois	2.480	Pélargon	Athrepsie	1,5	+
28.	3 mois	4.540	Babeurre	Dyspepsie moyenne	3	r. jaune
29.	8 mois	5.920	Babeurre lait de femme	Entérite	3	r. jaune
30.	1 an	6.570	Régime norm.	Rachitisme Hypothrophie	1,5	++
31.	26 mois	8.120	Régime norm.	Rachitisme Hypothrophie	0	++
32.	1 an	9.500	II/I	Eczéma	3	++
33.	17 mois	10.920	Régime norm.	Bronchite	1,5	++
34.	1 an	7.770	Régime norm.	Rachitisme	3	+++
35.	8 mois	4.170	Pélargon	Hypothrophie (bronch.)	1,5	++
36.	7 mois	5.200	II/I	Eczéma (hypotrophie)	2	+++
37.	8 mois	6.100	Régime norm.	Rachitisme Hypothrophie	0	2 mgr. ‰
38.	8 mois ½	4.920	Pélargon 14%	Malformation congénitale - Hypothrophie	0,5	++
39.	9 mois	9.200	Régime norm.	Rachitisme	1	++
40.	6 mois	5.400	Lait albumin.	Dyspepsie	1	r. jaune
41.	17 mois	7.460	II/I cr. de riz	Rachitisme - Bronchite	3	+++
42.	17 mois	9.320	II/I, 2 bouillies	Otite (38°3)	1,5	++
43.	19 mois	9.780	II/I cr. de riz	Bronchopneumonie (39°2)	1,5	+
44.	2 ans	12.560	II/I cr. de riz	Bronchite	0,5	++

Interpréation des faits.

Ces données nous montrent:

1° — que, quelle que soit l'affecton présentée par le nourrisson, la teneur en vitamine C de son liquide céphalo-rachidien est toujours très faible. Les taux varient entre 0 et 3 mgr. ‰ (taux normal moyen: 8 mgr. 5‰). Sur 44 cas, nous ne trouvons qu'une seule exception (N° 25), mais qui tient à certaines conditions particulières de l'expérience; en effet, le dosage a été fait à un moment où la dyspepsie était déjà en voie de guérison; d'autre part, cet enfant était exclusivement alimenté au lait de femme qui, à cette époque, s'était trouvé particulièremen riche en vitamine C (30 mgr. ‰).

Dans les 43 autres cas, les dosages ont été faits à une période où la maladie était à son acmé, donc dans des conditions d'expérience identiques et parfaitement comparables.

2° — Dans les urines de ces nourrissons, la *réaction violette* — témoin de la présence de vitamine C — *disparaît*, exception faite pour 3 cas: le cas cité plus haut (N° 25) qui s'explique par les conditions spéciales de l'expérience; le cas 37 — un rachitique hypotrophique de 8 mois — qui, pour une teneur nulle de vitamine C dans le liquide céphalo-rachidien, avait encore une excrétion urinaire de 2 mgr. par litre, et le cas 8 — un hypothrepsique de 3 mois, sous-alimenté au sein — qui éliminait encore 1 mgr. par litre d'urine, alors que la teneur de son liquide C. R. n'était que de 2 mgr. ‰, ce qui s'explique par une résistance plus grande des enfants nourris au sein.

Ces cas sont évidemment l'exception. Dans tous les autres cas à taux de vitamine C bas dans le liquide C. R., l'excrétion urinaire de la vitamine C est supprimée et remplacée par l'apparition — avec le BR — soit d'une réaction jaune (réaction tanin), soit d'un précipité plus ou moins intense.

Sur 44 cas, nous obtenons 10 réactions jaunes (environ 25%) et 30 précipités (65%). Sur 112 enfants malades du premier âge, Rohmer, Bezssonoff et Stœrr ont trouvé 78 réactions jaunes, 7 réactions mixtes (superposition du jaune et du violet) et 26 réactions troubles (précipités). Ces réactions anormales constituent indubitablement l'indice d'un état patholigique. Chez le grand enfant et l'adulte, ces réactions peuvent se rencontrer en dehors de tout trouble pathologique; un repas carné abondant détermine facilement chez l'adulte un important précipité urinaire par le BR. Ces réactions n'ont, par conséquent, pas la même signification que chez le nourrisson.

Que signifient ces réactions anormales chez le nourrisson? La réaction jaune se produit en présence de certaines substances, comme le tanin et le scatol (4 à 5 molécules de discatol se combinent avec 1 molécule du réactif); or, ces substances apparaissent dans les urines dans certains états pathologiques. La réaction trouble (précipité) peut également être due au scatol, mais la grande masse de précipité contient d'autres substances azotées (autres que l'urée). Nous reviendrons d'ailleurs plus en détail sur cette question des précipités urinaires.

Quelles conclusions peut-on tirer de nos observations? Elles confirment tout d'abord les obser-

vations antérieures de Katz, de Rohmer, Bezssonoff et Stœrr concernant la diminution et même l'absence de l'excrétion urinaire de la vitamine C chez tout nourrisson malade. D'autre part, en montrant que ce phénomène s'accompagne d'un abaissement considérable et parfois de la disparition de la vitamine C dans le liquide céphalo-rachidien, elles montrent l'existence d'un état de carence du milieu intérieur en facteur antiscorbutique au cours de la maladie.

Nos données ne nous permettent pas d'établir un rapport quelconque entre le degré de carence et la nature de la maladie; les troubles digestifs, les dystrophies ne paraissent pas déterminer des carences plus importantes que les infections, par exemple. Par contre, la durée de la maladie, la plus ou moins grande élévation thermique influencent nettement la teneur en vitamine C du liquide céphalo-rachidien; plus une maladie est longue, plus une fièvre est élevée, plus important est le degré de carence. Les nourrissons athrepsiques, par exemple (N° 11, 24, 27), ont des taux de vitamine C plus faibles que ceux atteints simplement de dyspepsie, affection généralement passagère et de courte durée.

Quelle influence a le régime alimentaire sur le degré de carence? Au moment où la maladie est à son acmé, la plus ou moins grande richesse du régime en vitamine C ne semble pas être de nature à ralentir ou à accélérer l'installation d'un état de carence. Au cours de la convalescence, l'apport alimentaire influence certainement la teneur du liquide céphalo-rachidien, mais seulement chez une

certaine catégorie d'enfants; nous reviendrons sur cette question dans le dernier chapitre de ce travail.

Des constatations analogues — concernant l'existence d'un état de carence en facteur antiscorbutique au cours de la maladie — ont été faites par d'autres auteurs encore.

Gabbe, chez l'adulte, dosant la vitamine C dans le sérum d'un certain nombre de malades, constate que le taux en est très fortement abaissé. Ce taux varie entre 1 à 2 mgr. 9‰ dans les affections particulièrement graves, entre 3 et 6 mgr. ‰ dans les affections plus légères (le taux normal est supérieur à 7 mgr. ‰). D'après lui, ces modifications sont en rapport avec la plus ou moins grande richesse du régime en vitamine C; cependant il reconnaît que, chez les sujets présentant un taux très bas de vitamine C dans le sérum, chez les malades gravement atteints, la carence dépend de certains facteurs endogènes, et est indépendante du facteur alimentaire. Moravitz fait les mêmes constatations dans certains cas de troubles digestifs chroniques.

D'autres méthodes d'investigation, par exemple l'étude de la saturation de l'organisme en vitamine C, permettent également de mettre en évidence un état de carence au cours de la maladie. Th. Baumann et Mlle Rappolt, en saturant le nourrisson avec de fortes doses d'acide ascorbique (100 à 200 mgr. par jour) constatent que le nourrisson sain élimine par ses urines, en moins de 24 heures, environ 90% de la vitamine ingérée. Ce taux de 90% est considéré par les auteurs comme l'indice de saturation. Chez le nourrisson malade, par contre, quelle que soit l'affection qu'il présente,

la saturation est beaucoup plus lente à se faire. Il se passe souvent 2 à 3 mois, avec une ingestion journalière de 100 à 200 mgr. d'acide ascorbique, jusqu'à ce qu'il arrive à éliminer 90% de la dose ingérée. Dans les premiers jours de l'expérience, le nourrisson malade n'élimine guère que 10, 15, 40% de la vitamine absorbée.

Widenbauer constate les mêmes faits en étudiant, d'une part les doses de saturation (Belastungsdosis), d'autre part les doses journalières d'acide ascorbique nécessaire pour maintenir, après saturation, une élimination urinaire élevée (Zusätzlicher Tagesverbrauch). Pour le nourrisson, la dose de saturation est de 23 mgr. environ par kg. de poids, la dose nécessaire pour maintenir élevée l'élimination urinaire après cessation de la dose de saturation est d'environ 0 mgr. 9 par kg. de poids. Chez le nourrisson malade (dystrophies, infections, troubles digestifs; 21 cas), ces doses sont très élevées; elles varient entre 15 et 18 mgr. par kg. pour la dose de saturation, entre 2 et 12 mgr. pour l'autre.

Ces constatations — comme les nôtres — prouvent donc bien que l'organisme du nourrisson malade, quel que soit son régime alimentaire, est toujours fortement carencé en vitamine C.

Nous n'avons cependant constaté chez aucun de nos nourrissons le moindre signe de scorbut ou même de préscorbut. Il semble qu'il existe, quel que soit l'âge du nourrisson, une grande marge entre l'apparition des manifestations cliniques de carence et certain déficit du milieu intérieur en facteur C. Ces cas sont à rapprocher des «carences inapparentes» de Mouriquand.

C. — SIGNIFICATION DU PRECIPITE URINAIRE.

1. — *Etude comparée du précipité urinaire et de l'index de brome des urines.*

L'index de brome des urines, étudié par Bezssonoff, Vallette et Sacrez, constitue, d'après ces auteurs, un caractère de l'état physiologique normal. Tout changement de l'état physiologique du nourrisson, qu'il soit provoqué par une carence alimentaire (avitaminose C) ou par une affection fébrile quelconque, s'accompagne d'une élévation de l'index de brome. Celle-ci est déterminée, — toujours d'après les mêmes auteurs, — par l'apparition dans les urines, de corps tels que le phénol, les paracrésols, dérivés de l'imidazol, et probablement aussi de certains composés se rattachant au noyau de l'indol; il en résulte que les variations de l'index de brome reflètent celles du métabolisme protéique.

Bezssonoff et ses collaborateurs ont étudié, entre autres, l'index de brome chez des nourrissons présentant un précipité urinaire par le BR. Ils l'ont étudié chez 37 nourrissons malades; le nombre total des déterminations était de 155. 77 déterminations ont montré que les urines précipitaient sous l'influence du BR, et l'index de brome a été trouvé

supérieur à la normale 59 fois sur 77. Les 78 déterminations restantes montrent l'absence de tout précipité, l'index de brome des urines étant supérieur à la normale. Par conséquent, si le précipité des urines par le BR coïncide dans environ 80% des cas avec une élévation de l'index de brome, la réciproque n'est pas vraie.

Nous avons repris cette étude pour essayer de nous rendre compte s'il existe un rapport entre l'intensité de ce précipité — déterminé par la méthode des dilutions — et le chiffre de brome, et de ce fait si l'on peut conclure à l'identité de nature chimique des corps bromable des urines et de ceux précipités par le réactif de Bezssonoff.

Technique de la bromuration des urines.

La technique employée est celle de Koopeschaar-Siegfried, modifiée par Bezssonoff. Elle consiste à opérer dans des conditions sensiblement identiques en ce qui concerne: 1° l'acidité du liquide au moment de la bromuration; 2° sa concentration initiale en brome; 3° le rapport entre la quantité de brome introduite en excès et celle fixée par le liquide.

La détermination consiste:

1° — à acidifier l'urine, après neutralisation préalable, au moyen d'un égal volume du mélange A:

acide sulfurique pur et concentré	200 cc.
acide acétique glacial	100 cc.
eau q. s pour	1.000 cc.

2° — Tous les 10 cc. de liquide introduit dans une fiole bouchée à l'émeri sont additionnés de 5 cc. à 7 cc. 5 de liqueur bromante:

Br O^3K ..... 0 gr. 7

Br K ..... 2 gr. 5

eau q. s..... pour 1.000 cc.

(1 cc. de cette solution dégage, en milieu acide, 2 mgr. de brome.)

La concentration initiale en brome sera donc de 0 mgr. 65 à 0 mgr. 85 de brome dans 1 cc. de la solution; elle dépassera de 2,5 à 4 fois celle qui sera fixée par la solution. Pour satisfaire à cette double condition, on effectue un essai préalable, puis, modifiant en conséquence la prise d'essai, ou diluant au moyen d'un mélange B (mélange A dédoublé), on effectue une nouvelle bromuration dans les conditions exactes. Cette phase de l'opération doit durer une minute.

3° — On introduit ensuite 0 cc. 1 d'une solution d'iodure de potassium à 50% (préparée extemporanément) pour chaque 5 cc. de la liqueur bromante ajouté. On agite, on attend 3 minutes et on titre l'iode libéré au moyen d'une solution d'hyposulfite de soude N/40. La fin du virage s'observe en présence d'empois d'amidon. 1 cc. de la liqueur bromante correspond à 1 cc. d'hyposulfite; on détermine par soustraction le nombre de centimètres cubes d'hyposulfite de soude utilisés au cours de l'opération. Multipliant ce nombre par 2, on obtient le nombre de milligrammes de brome fixés par l'urine.

L'«index de brome» est la quantité de brome, exprimée en mgr., fixée par centimètre cube d'urine.

L'index de brome de l'enfant normal présente des variations journalières telles que la moyenne des index partiels, calculés sur des prélèvements séparés, ne s'écarte au maximum que de plus ou moins 0,1 de l'index des 24 heures.

L'index s'élève avec l'âge. Ses valeurs oscillent entre 0,19 et 0,50 à l'âge de 1 mois; de 0,30 à 0,76 entre 2 et 3 mois; de 0,40 à 1 entre 4 et 7 mois; de 1 à 1,2 entre 9 et 12 mois; de 1,3 à 1,7 entre 17 et 24 mois; de 1,2 à 1,59 entre 2 et 5 ans; de 0,8 à 4,7 chez l'adulte.

Les maladies fébriles, certaines maladies chroniques, comme le rachitisme, le scorbut, provoquent une élévation importante de l'index de brome chez le nourrisson.

Il n'existe aucune proportionnalité définie entre la concentration en substances fixes et éléments urinaires de l'urine, sa concentration en carbone, sa dilution, d'une part, et l'index de brome, d'autre part.

Index de brome et précipité urinaire par le BR chez le nourrisson malade.

Voulant nous rendre compte s'il existe un rapport entre l'élévation du chiffre de brome et l'intensité du précipité par le BR, nous avons déterminé l'un et l'autre dans les urines de 34 nourrissons malades.

	Age	Maladie	Index de brome	Intensité du précépité par le B R
1.	1 mois	Dyspepsie grave	3,7	++
2.	2 mois	Anémie pseudo-leucémique	3,1	++
3.	3 mois	Dyspepsie moyenne	1,32	+
4.	4 mois	Eczéma	2,8	++
5.	4 mois	Otite (38°)	3,58	+++
6.	5 mois	Pyélite	1,9	+
7.	5 mois	Pyélonéphrite	2,75	+++
8.	3 mois	Infection rhino-pharyngée	2,7	++
9.	3 mois	Méningite cérébro-spinale	2,3	++
0.	4 mois	Infection rhino-pharyngée	1	+
1.	5 mois	Pneumonïe (39°5)	3,7	+++
2.	6 mois	Pyélite	2,9	++
3.	6 mois	Invagination intestinale opérée	3,6	+++
4.	6 mois	Bronchopneumonie (38°5)	1,6	+
5.	7 mois	Angine (40°)	1,45	++
6.	8 mois	Eczéma infecté (39°)	4	+++
7.	6 mois	Infection R. P. — Otite (38°)	3,62	+++
8.	8 mois	Bronchopneumonie en voie de guérison	2,05	+
9.	10 mois	Bronchite (38°)	4,8	+++
0.	11 mois	Eczéma	3,8	++
1.	8 mois	Bronchopneumonie	3.2	++
2.	1 an	Coqueluche	1,26	+
3.	1 an	Tuberculose pulmonaire (primo-infection)	2,4	++
4.	1 an	Bronchite	3,6	++
5.	1 an	Pneumonie (40°)	4,35	+++
6.	14 mois	Pneumonie (38°)	3,58	++
7.	13 mois	Bronchopneumonie	2,73	+++
8.	14 mois	Coqueluche	2,5	++
9.	13 mois	Bronchopneumonie	3.58	+++
0.	16 mois	Pneumonie	3,7	+++
1.	17 mois	Bronchopneumonie (38°6)	6,5	++++
2.	17 mois	Ostéomyélite	6,3	++++
3.	18 mois	Otite (38°2)	3,18	++
4.	2 ans	Pharyngite (39°)	3,04	++

Nous avons fait les mêmes déterminations chez 13 enfants guéris de leur affection depuis au moins 15 jours déjà.

Age	Nature de l'affection guérie	Index de brome	Intensité d précipité p le B
1. 1 mois	Dyspepsie grave guérie	0,25	0
2. 1 mois	Dyspepsie grave guérie	0,3	0
3. 1 mois ½	Ancienne hémorragie méningée	0,35	0
4. 3 mois	Dyspepsie simple guérie	0,92	0
5. 3 mois	Otite guérie	0,55	0
6. 3 mois	Vomissements habituels	0,23	0
7. 4 mois	Vomissements habituels	0,72	0
8. 5 mois	Dyspepsie simple	1,3	0
9. 5 mois ½	Dyspepsie grave	0,7	0
10. 6 mois	Infection rhino-pharyngée	0,95	0
11. 10 mois	Otite	1,43	0
12. 16 mois	Eczéma	0,37	0
13. 19 mois	Bronchopneumonie	1,7	0

De l'étude de ces cas, il ressort:

1° — que tout nourrisson malade, présentant un précipité urinaire par le BR, donc carencé en vitamine C, a un index de brome élevé. Ce phénomène avait d'ailleurs déjà été constaté par Bezssonoff, Vallette et Sacrez. Les mêmes auteurs ont constaté le phénomène inverse: la disparition du précipité urinaire et l'abaissement de l'index de brome chez des enfants malades traités par l'acide ascorbique (50 mgr. par kg. de poids);

2° — qu'il existe incontestablement une corrélation entre l'intensité du précipité urinaire et le

chiffre de brome. Plus le précipité est intense, plus élevé est l'index de brome. Il n'existe évidemment pas un parallélisme parfait entre les deux déterminations, mais si l'on considère les chiffres extrêmes, on constate que la règle ne souffre aucune exception. A un index d'environ 6, par exemple, correspond un précipité 4 (+); à un index de 1 à 2, un précipité 1 (+); à un index de 2 à 3, de 3 à 4, un précipité respectivement de 2 (+) ou 3 (+). On constate, d'autre part, qu'en l'absence de précipité dans les urines, l'index de brome reste normal ou dans les limites supérieures de la normale. Ces constatations nous autorisent à conclure à la possibilité d'une identité de nature chimique des corps bromables des urines et de ceux précipités par l'acide molybdo-phosphotungstique.

2. — SUR LA NATURE CHIMIQUE DES PRECIPITES.

Bezssonoff a montré que certains composés azotés, présents dans les urines, tels que le scatol, l'histidine, l'histamine et la guanine, ont la propriété de fixer le brome et de donner, à certaines concentrations, un précipité avec l'acide molybdo-phosphotungstique. 1 mgr. de scatol fixe 2 mgr. 25 de brome, il se combine au BR sous forme de déhydro-discatol, en mélange avec le discatol, quand sa concentration dépasse 80 mgr. par litre. 1 mgr. d'histamine ou d'histidine fixe 0 mgr. 5 de brome, et précipite à une concentration de 800 mgr. ‰ pour l'histidine, de 11 mgr. ‰ pour l'histamine. 1 mgr. de guanine fixe 0 mgr. 3 de

brome, et est précipité par le BR à une concentration de 30 mgr. ‰.

Nous avons essayé de précipiter certaines peptones par le BR et de les bromer.

Une peptone pancréatique pure en solution commence à précipiter à partir d'une concentration de 0,25% (c'est à cette concentration que la réaction du biuret devient positive); le précipité devient de plus en plus intense à mesure qu'on augmente la concentration. 1 mgr. de cette même peptone fixe 0 mgr. 22 de brome. 1 mgr. de peptone de Witte fixe 0 mgr. 194 de brome.

L'urée, par contre, ne se brome pas et ne précipite pas par le BR, sauf à des concentrations extrêmement fortes, qui ne sont jamais réalisées dans les urines humaines. Il en est de même de l'adénine, de la créatinine, de la cystéine.

Bezssonoff a montré que le complexe résultant de la combinaison du BR avec les bases azotées (à l'exception de l'urée) contenait, suivant la quantité de réactif utilisée, 12 à 15 molécules de la base ou de son sel avec 1 molécule du réactif (poids moléculaire du réactif: 13.986); ces complexes sont peu solubles.

Nous avons pu vérifier l'exactitude de ces données en étudiant la précipitation par le BR du chlorhydrate de créatinine et du bichlorhydrate d'histamine.

200 mgr. de chlorhydrate de créatinine (P. M. 149,4) dissous dans 100 cc. d'eau sont précipités par 16 cc. de BR à 15% (réactif en excès) (2 gr. 4 de BR). Il se forme un précipité jaune-claire pesant, à sec, 1 gr. 357. Si 12 molécules de créatinine ($12 \times 149,4 = 1.792,8$) se sont combinées avec

1 molécule du réactif (13.986), nous devons trouver, en dosant l'azote et le carbone du précipité, les mêmes chiffres que ceux correspondant au calcul théorique de la combinaison.

12 molécules de créatinine ($C^4H^7N^3O$—HCl) renferment 504 gr. d'azote et 576 gr. de carbone. Le quotient C/N est égal à 1,12. 100 mgr. de précipité renferment théoriquement 3 mgr. 19 d'azote, et 3 mgr. 65 de carbone; les chiffres obtenus par l'analyse du précipité nous donnent 3 mgr. 26 d'azote et 3 mgr. 45 de carbone; le quotient C/N est égal à 1,06. On voit que ces chiffres s'écartent de très peu des chiffres théoriques. L'écart porte principalement sur le chiffre de carbone, et il est encore dans les limites de l'erreur de dosage (5%).

Nous obtenons les mêmes résultats en précipitant 600 mgr. d'histamine (P. M. 466,2) par 40 cc. de BR à 15%; chiffres théoriques d'azote et de carbone % de la combinaison: 4,43 de C, 3,11 de N; chiffres trouvés à l'analyse: 4,28% de C, 3,03% de N.

Ces résultats confirment les conclusions de Bezssonoff.

Cependant, aucun des corps précités ne se trouve, même dans les cas pathologiques, à une concentration suffisante dans des urines des nourrissons pour justifier une élévation aussi importante du chiffre de brome et un précipité aussi intense par le BR. Le taux urinaire des phénols, par exemple, oscille autour de 0 gr. 08‰ chez le nourrisson normal; chez le nourrisson présentant des troubles digestifs, il atteint environ 0 gr. 22‰ (Debré et Goiffon). Les imidazols (histidine, etc...) sont à une concentration de 8 à 18 mgr. ‰ dans les

urines d'un sujet normal; elles ne dépassent guère 25 à 35 mgr. ‰ dans certains cas pathologiques, comme la tuberculose (O. Furth et Ed. H. Major).

A quels autres corps encore appartient cette propriété de précipiter avec l'acide molybdo-phosphotungstique?

Pour répondre à cette question, nous avons isolé les précipités des urines et dosé leur teneur en azote et en carbone. Nous avons, d'autre part, essayé d'obtenir ces corps à l'état pur en les séparant de leur combinaison avec le réactif. L'azote total a été dosé au micro-Kjeldahl; le dosage du carbone a été effectué par la méthode de Nicloux.

Pour isoler les précipités urinaires, nous avons pris 100 cc. d'urine déféquée, auxquels nous avons ajouté 40 à 50 cc. de BR à 15%. C'est dans ces proportions que s'obtient le maximum de précipité. On filtre et on sèche le précipité qui reste sur le papier filtre.

1. *Poids des précipités obtenus.*

Age	Maladie	Index de brome	Intensité du précipité	Quantité d'urine n déféqué	Poids du précipité en gr.	Préci en gr. 100 d'uri
1. 2 ans	Rhino-pharyngite	3,04	++	100 cc.	2,9	3%
2. 13 mois	Bronchopneumonie	2,73	+++	80 cc.	2,1	2,6
3. 15 mois	Pneumonie	3,7	+++	30 cc.	1,82	6%
4. 18 mois	Otite	3,18	++	80 cc.	4,7	5,8
5. 16 mois	Ostéomyélite	6,3	++++	60 cc.	3,7	6,2
6. 14 mois	Bronchopneumonie	2,4	++	50 cc.	3,5	7%
7. 8 mois	Eczéma	2,8	++	60 cc.	3,7	6,2
8. 8 mois	Anémie pseudo-leucémique	3,1	++	180 cc.	7,2	4%
9. 11 mois	Rhino-pharyngite	—	—	80 cc.	5,5	6,8
10. 6 mois	Rhino-pharyngite	—	—	250 cc.	15	6%
11. 9 mois	Otite et broncho-pneumonie	—	—	200 cc.	8,5	4,2
12. 5 mois	Rhino-pharyngite	—	—	385 cc.	23	6%

2. *Poids de l'azote et du carbone des précipités en %.*

Précipité	N total	Carbone	C/N
1.	0,94	1,4	1,5
2.	0,92	1,74	1,9
3.	1,16	2,27	1,9
4.	1,3	1,49	1,14
5.	1,21	1,8	1,5
6.	1,36	1,44	1,06
7.	0,98	1,37	1,4
8.	1,3	1,71	1,3
9.	1,56	1,6	1,03
10.	1,54	1,86	1,2
11.	1,44	1,78	1,23
12.	1,66	1,82	1,1

3. *Poids de l'azote et du carbone des précipités en gr. par litre d'urine.*

Précipité	N total	Carbone	C/N
1.	0,28	0,40	1,5
2.	0,23	0,45	1,9
3.	0,66	1,33	1,9
4.	0,76	0,87	1,14
5.	0,73	1,1	1,5
6.	0,94	0,98	1,06
7.	0,50	0,83	1,4
8.	0,51	0,67	1,8
9.	1,06	1,1	1,03
10.	0,92	1,1	1,2
11.	0,61	0,74	1,2
12.	0,99	1,09	1,1

Nous avons, d'autre part, essayé de séparer le réactif de la combinaison pour avoir la ou les substances azotées à l'état pur; malheureusement sans grands résultats. Une seule fois — après de multiples tâtonnements — nous avons pu obtenir un produit très riche en azote, mais en raison de la faible quantité du produit, nous n'avons pu en faire une analyse complète. Voici, brièvement résumée, la marche des opérations qui nous ont amené à ces résultats. 20 gr. de précipité sont traités par 20 cc. d'alcool méthylique; le produit restant, après extraction méthylique, est traité par une solution d'acide chlorhydrique à 50% volumétrique. On répète cette dernière opération 4 à 5 fois. Le filtrat est mis à concentrer, à l'abri de l'air, pour être débarrassé de l'acide chlorhydrique. L'opération terminée (réaction neutre du distillat), le filtrat est évaporé à sec (toujours à l'abri de l'air), puis dissous dans l'alcool absolu. En traitant la solution alcoolique par son même volume d'éther et en conservant le produit à la glacière pendant quelques heures, il se forme un dépôt blanc, cristallin; ce dépôt vire au brun en concentrant davantage la solution. Après décantation et séchage, on obtient un produit brunâtre, à fines paillettes (30 mgr.). Le dosage de ce produit indique une teneur de 25% d'azote.

Si nous considérons les chiffres du rapport C/N que nous avons précédemment obtenus (ce rapport varie entre 1 et 1,9), on voit que les 50 à 75% du poids de ce produit sont constitués par de l'azote et du carbone; ce qui nous permet d'affirmer que ce produit constitue une substance azotée, ou une combinaison de plusieurs substances, à l'état à peu près pur.

Interprétation des faits.

L'analyse des précipités, les résultats que nous avons obtenus en essayant de scinder le complexe, d'isoler les corps précipités d'avec le réactif à l'acide molybdo-phosphotungstique, nous permettent d'affirmer qu'il s'agit incontestablement d'un complexe formé d'un, ou plus vraisemblablement, de plusieurs composés azotés, autres que l'urée. Si nous comparons les chiffres d'azote et de carbone des précipités (N et C calculés par rapport au litre d'urine), aux chiffres de l'azote total et du carbone total des urines, nous constatons que les précipités renferment uns proportion importante de ces éléments. Le nourrisson sain, alimenté normalement, a une teneur d'azote total des urines variant entre 1 et 8 gr. par litre d'urine, une teneur de carbone variant entre 2 et 8 gr.; le rapport C/N varie entre 1 et 1,5 (Ederer); ce rapport augmente (C/N = 2) avec un régime pauvre en protéines, baisse avec un régime riche en protéines, avec le lait albumineux par exemple (C/N < 1). Les nourrissons malades, en particulier les rachitiques, ont un quotient C/N excessivement élevé (3 à 10); le taux d'excrétion du carbone ne varie guère, tandis que celui de l'azote baisse dans des porportions très importantes (1 à 0 gr. 48‰) (Ederer).

L'analyse des précipités par le BR nous donne des chiffres de carbone variant entre 0,4 et 1 gr. 33 par litre d'urine, d'azote variant entre 0,23 et 1 gr. 06. Le quotient C/N varie de 1 à 1,9.

A quelles substances appartient cet azote précipité par le réactif de Bezssonoff? Nous savons, par l'absence de tout précipité dans les urines des

nourrissons sains, qu'à l'état normal ces substances n'existent pas dans leurs urines. D'autre part, Ederer a montré que, dans certains états pathologiques (rachitisme), l'azote total des urines est fortement diminué. Il ne peut donc pas s'agir forcément d'une augmentation des corps azotés normaux des urines. *Il paraît juste d'admettre que l'azote des précipités appartient à certaines substances imparfaitement dégradées du métabolisme azoté, à certains corps azotés qui ne sont pas arrivés à la dégradation protéique terminale représentée par l'urée.* Ces substances intermédiaires du métabolisme azoté (acides aminés, etc.) existent dans les urines des sujets sains, mais à des concentrations très faibles, insuffiantes pour être précipitées et former un complexe avec le BR. Elles augmentent, par contre, dans les états pathologiques, comme permettent de l'affirmer les constatations précédentes et l'étude comparée de l'index de brome.

Ce trouble du métabolisme azoté est-il fonction de la carence en vitamine C de l'organisme? Bien que nous ayons pu constater fréquemment l'apparition d'un précipité urinaire par le BR, concomitante avec l'abaissement du taux de la vitamine C du liquide céphalo-rachidien chez des nourrissons (âgés de plus de 10 mois), soumis à un régime scorbutique (Sacrez, dans des cas analogues, a encore constaté une augmentation de l'index de brome), nous ne croyons pas que ce soit — dans les cas précités — la carence en facteur C qui soit uniquement responsable des troubles du métabolisme azoté; ce sont les troubles pathologiques multiples, la maladie, facteurs de carence

de l'organisme en vitamine C, qui sont également responsables de ces modifications dans l'excrétion urinaire de l'azote. Ce sont deux phénomènes dus à une même cause, mais pouvant aussi, dans les cas d'avitaminose isolée, être fonction l'un de l'autre.

Chapitre III.

Variations de la teneur en vitamine C du liquide céphalo-rachidien et des urines au cours de la convalescence.

Nous avons pu suivre chez 20 des 44 nourrissons de la première série les variations de la vitamine C dans leur liquide céphalo-rachidien et l'évolution de la réaction urinaire au cours de la convalescence. Chez 2 autres nourrissons, nous avons fait la détermination seulement après la guérison de leur maladie. Voici les résultats que nous avons obtenus:

A) ENFANTS DE MOINS DE 8 MOIS

1. Cas 12: Nourrisson de 3 mois. Nourri au sein jusqu'à son admission à la Clinique. Présente une érythrodermie desquamative de Leiner-Moussous, sans infection secondaire ni troubles digestifs. Poids d'entrée: 3.810 gr. (le 3/8). Régime: Pélargon à 14% (lait sec acide Nestlé).

Le 5 août: teneur en vitamine C de:
2 mgr. ‰ dans le liquide C.R.
0 (réaction nulle) dans les urines.

Le 7 septembre (toujours au même régime alimentaire, guérison complète de l'érythrodermie), la vitamine C du liquide C.R. est montée à 12 mgr. ‰, celle des urines à 10; poids: 4.420 gr.

2. Cas 11: Nourrisson de 2 mois, athrepsique par sous-alimentation au sein. Poids d'entrée: 2.200 gr.

Le 6 juin (régime: lait de nourrice):
Liquide C.R. : 0 mgr. ‰
Urines : précipité ++

Le 3 juillet (régime: 1/2 lait de nourrice, 1/2 babeurre; poids: 2.850 gr.):
Liquide C.R. : 4 mgr. ‰
Urines : précipité +

Le 30 juillet (régime: babeurre depuis 10 jours; poids: 3.400 gr.):
Liquide C.R. : 9 mgr. ‰
Urines : 16 mgr. ‰
Dans la suite, le nourrisson continue à augmenter normalement de poids.

3. Cas 10: Nourrisson de 5 mois, rachitique, hypotrophique. Poids d'entrée: 4.700 gr.; traitement: Ergorone (vit. D).

Le 7 mai (régime: II/I crème de riz):
Liquide C.R. : 0 mgr. 5 ‰
Urines : précipité ++

Le 15 mai (régime: II/I crème de riz, 1 bouillie; poids: 5.150 gr.):

Liquide C.R. : 2 mgr. 5 ‰
Urines : précipité +

Le 24 mai (même régime), poids: 5.200 gr.:

Liquide C.R. : 3 mgr. ‰
Urines : précipité +

Le 3 juin (poids: 5.370 gr.):

Liquide C.R. : 4 mgr. ‰
Urines : 6 mgr. ‰

Le 15 juin (le rachitisme est guéri; poids: 5.700 gr.):

Liquide C.R. : 3 mgr. ‰
Urines : 4 mgr. ‰

Le 21 juin (II/I, 2 bouillies; poids: 6 kg.):

Liquide C.R. : 6 mgr. ‰
Urines : 8 mgr. ‰

Ce nourrisson est en très bon état général, son rachitisme est complètement guéri.

4. Cas 4: Nourrisson de 2 mois, nourri au lait de vache, présente une dyspepsie de gravité moyenne; régime: babeurre (19 juin).

Le 28 juin, la dyspepsie est en bonne voie de guérison; poids: 4.200 gr.; au babeurre depuis 9 jours:

Liquide C.R. : 2 mgr. ‰
Urines : précipité +

Le 6 juillet (dyspepsie complètement guérie; bonnes selles; bonne courbe de poids; poids: 4.400 gr.; est toujours au même régime (babeurre):

Liquide C.R. : 6 mgr. ‰
Urines : 8 mgr. ‰

5. Cas 9: Nourrisson de 2 mois 1/2, présentant une dyspepsie grave d'origine otitique; alimentation mixte jusqu'au jour de son admission. Poids d'entrée (9 juin): 3.720 gr.

Le 25 juin (régime: 2/3 lait de nourrice, 1/3 babeurre; poids: 4.200 gr.):

Liquide C.R. : 3 mgr. ‰
Urines : précipité +

Le 6 juillet (régime: babeurre; poids: 4.400 gr.; complètement guéri de son otite et de sa dyspepsie):

Liquide C.R. : 5 mgr. ‰
Urines : 6 mgr. ‰

Le 11 juillet (toujours au babeurre; bonne courbe de poids):

Liquide C.R. : 7 mgr. ‰
Urines : 12 mgr. ‰

6. Cas 2: Nourrisson de 1 mois 1/2, hypothrepsie sérieuse par sténose du pylore; alimenté artificiellement.

Le 10 mai (vomissements incessants):

Liquide C.R. : 0 mgr. ‰
Urines : précipité +++

L'enfant est opéré le lendemain; après l'intervention, arrêt des vomissements, augmentation progressive du poids; alimentation: Pélargon à 14%.

Le 14 juin (l'enfant est parfaitement bien portant; toujours au même régime alimentaire):

Liquide C.R. : 12 mgr. ‰
Urines : 5 mgr. ‰

7. Cas 8: Nourrisson de 3 mois, hypothrepsie du 1er degré par sous-alimentation au sein.

Le 14 mai (poids: 4.130 gr.; alimentation: Pélargon à 14%):

Liquide C.R. : 2 mgr. ‰
Urines : 1 mgr. ‰

Le 3 juin (poids: 4.380 gr.; toujours même alimentation):

Liquide C.R. : 8 mgr. ‰
Urines : 24 mgr. ‰

Dans la suite, l'enfant continue à augmenter normalement de poids.

8. Cas 7: Nourrisson de 3 mois, hypothrepsie par sous-alimentation (alimentation artificielle insuffisante).

Le 17 avril (poids: 3.290 gr.; alimentation: Pélargon à 12%):

Liquide C.R. : 2 mgr. ‰
Urines : réaction jaune

Le 29 avril (poids: 3.640 gr.; alimentation: soupe au beurre):

Liquide C.R. : 1 mgr. ‰
Urines : réaction jaune

Le 10 mai (même régime):

Liquide C.R. : 1 mgr. ‰
Urines : précipité ++

Le 4 juin (régime II/I crème de riz depuis 10 jours; poids: 4.500 gr.):

Liquide C.R. : 5 mgr. ‰
Urines : réaction jaune

Le 15 juin (même régime; poids: 4.770 gr.):

Liquide C.R. : 9 mgr. ‰
Urines : 20 mgr. ‰

9. Cas 20: Nourrisson de 4 mois, hypotrophie par alimentation défectueuse; enfant mal soigné.

Le 2 août (régime: Pélargon 14%; poids: 3.100 gr.):

Liquide C.R. : 0 mgr. ‰
Urines : précipité ++

Le 16 août (poids: 3.250 gr.):

Urines : précipité +

Le 30 août (poids: 3.420 gr.; toujours au même régime):

Liquide C.R. : 7 mgr. ‰
Urines : 20 mgr. ‰

10. Cas 21: Nourrisson de 3 mois, présentant une dyspepsie de gravité moyenne.

Le 16 août, lendemain de l'admission (poids: 4.150 gr.; régime: babeurre):

Liquide C.R. : 2 mgr. ‰
Urines : réaction jaune

Le 30 août (poids: 4.620 gr.; même régime; dyspepsie guérie):

Liquide C.R. : 3 mgr. ‰
Urines : réaction jaune

Le 10 septembre (poids: 4.800 gr.; alimentation: II/I crème de riz depuis le 7 septembre):

Liquide C.R. : 6 mgr. ‰
Urines : 8 mgr. ‰

11. Cas 23: Nourrisson de 7 semaines, hypothrepsie d'origine dyspeptique; alimenté au lait de vache.

A son admission à la Clinique (24 août): poids: 2.800 gr.; régime: lait de nourrice.

Le 27 août (poids: 2.890 gr.; régime: 540 gr. de lait de nourrice, 60 gr. de babeurre):

Liquide C.R. : 3 mgr. ‰
Urines : réaction jaune

Le 13 septembre (dyspepsie guérie; poids: 3.620 gr.; régime: 240 gr. de lait de nourrice, 360 gr. de babeurre):

Liquide C.R. :
Urines : 1 mgr. ‰

Le 29 septembre (poids: 4.060 gr.; régime: II/I crème de riz depuis 10 jours):

Liquide C.R. : 8 mgr. ‰
Urines : 24 mgr. ‰

12. Cas 24: Nourrisson de 2 mois, athrepsie. Poids d'entrée (2 août): 2.900 gr.; régime: lait de nourrice.

Le 8 août (poids: 3.050 gr.; régime: lait de nourrice):

Liquide C.R. : 1 mgr. ‰
Urines : précipité +

Le 22 septembre (poids 3.500 gr.; régime: Pélargon depuis le 30 août):

Urines : précipité +

Le 27 octobre (poids: 4.480 gr.; régime: 6 bouillies de lait pur depuis le 19 octobre):

Liquide C.R. : 6 mgr. ‰
Urines : 12 mgr. ‰

13. Cas 22: Nourrisson de 2 mois; entérite avec état hypothrepsique; alimentation mixte jusqu'au jour de son admission.

Le 1er septembre (poids: 3.340 gr.; régime: lait de nourrice):

Liquide C.R. : 3 mgr. ‰
Urines : réaction jaune

Le 10 septembre (poids: 3.420 gr.; régime: lait de nourrice, babeurre):

Urines : 10 mgr ‰

Le 23 septembre (poids: 3.760 gr.; régime: babeurre, II/I crème de riz; entérite complètement guérie):

Liquide C.R. : 5 mgr. ‰
Urines : 12 mgr. ‰

Le 28 septembre (poids: 3.870 gr.; même régime):

Liquide C.R. : 5 mgr. ‰
Urines : 10 mgr ‰

Le 6 octobre (régime: II/I crème de riz; très bon état général):

Liquide C.R. : 8 mgr. ‰
Urines : 18 mgr. ‰

14. Cas 5: Nourrisson de 5 mois, atteint d'infection rhino-pharyngée avec dyspepsie secondaire; température: 38°5).

Le 8 août (régime: babeurre):

Liquide C.R. : 1 mgr. ‰
Urines : précipité +

Le 27 août (même régime; guéri, augmente normalement de poids):

Liquide C.R. : 3 mgr. ‰
Urines : 1 mgr. ‰

Le 5 septembre (même régime):

Liquide C.R. : 5 mgr. ‰
Urines : 8 mgr. ‰

15. Cas 26: Nourrisson de 4 mois, atteint de bronchite aiguë avec dyspepsie secondaire.

Le 6 avril (poids: 4.150 gr.; régime: babeurre):

Liquide C.R. : 2 mgr. ‰
Urines : précipité +

Le 29 avril (même régime; guéri; bonne courbe de poids):

Liquide C.R. : 6 mgr. ‰
Urines : 5 mgr. ‰

16. Cas 27: Nourrisson de 3 mois, athrepsique; le 30 juillet (poids: 2.480 gr.; régime: Pélargon à 12%):

Liquide C.R. : 1 mgr. 5 ‰
Urines : précipité +

Le 18 septembre (poids: 3.330 gr.; même régime):

Liquide C.R. : 7 mgr. ‰
Urines : 16 mgr. ‰

17. Cas 28: Nourrisson de 3 mois, dyspepsie moyenne; le 25 août (poids: 4.540 gr.; régime: babeurre):

Liquide C.R. : 3 mgr. ‰
Urines : réaction jaune

Le 15 septembre (poids: 5.100 gr.; même régime; guéri de sa dyspepsie):

Liquide C.R. : 6 mgr. ‰
Urines : 16 mgr. ‰

18. Cas 3: Nourrisson de 1 mois 1/2, hypothrepsie d'origine dyspeptique. Régime: babeurre. Le 12 avril (poids: 2.900 gr.; régime: babeurre):

Liquide C.R. : 3 mgr. ‰
Urines : précipité +

Le 26 avril (poids: 3.270 gr.; régime: II/I crème de riz; dyspepsie guérie):

Liquide C.R. : 3 mgr. ‰
Urines : précipité ++

Le 12 mai (poids: 3.450 gr.), même alimentation:

Liquide C.R. : 2 mgr. ‰
Urines : précipité ++

19. Cas 6: Nourrisson de 4 mois; infection rhino-pharyngée, sans troubles digestifs.

Le 17 août (régime: II/I crème de riz):

Liquide C.R. : 2 mgr. ‰
Urines : précipité +

Le 2 septembre (même régime; infection guérie; bonne courbe de poids):

Liquide C.R. : 3 mgr. ‰
Urines : 3 mgr. ‰

20. Cas 36: Nourrisson de 7 mois, hypotrophique, eczémateux.

Le 12 avril (poids: 5.200 gr.; régime: II/I crème de riz):

Liquide C.R. : 2 mgr. ‰
Urines : précipité +++

Le 16 avril (régime: II/I, 1 bouillie; eczéma en bonne voie de guérison):

Liquide C.R. :
Urines : précipité +

Le 20 avril (même régime; poids: 5.400 gr.; eczéma presque guéri):

Liquide C.R. : 4 mgr. ‰
Urines : réaction jaune

Les deux observations suivantes concernent des nourrissons chez qui la détermination de la vitamine C du liquide céphalo-rachidien et des urines a été effectuée à un moment où ils étaient

déjà en pleine guérison de leur maladie. Elles gardent cependant la même valeur que les précédentes, étant donné que les observations antérieures nous ont toujours montré une carence en vitamine C au cours de la maladie.

21. Nourrisson de 2 mois, athrepsique au moment de son admission à la Clinique (poids d'entrée: 2.100 gr.). Alimenté au Pélargon à 12% depuis 1 mois. Poids au moment de la détermination: 2.950 gr.
    Liquide C.R. : 8 mgr. ‰
    Urines : 20 mgr. ‰

22. Nourrisson de 4 mois, présentant une pyélite à colibacille au moment de son admission, avec une fièvre à 39°; poids: 4.200 gr.; 3 semaines après, guérison de la pyélite:
    Liquide C.R. : 9 mgr. ‰
    Urines : 26 mgr. ‰
    Régime pendant la durée de l'hospitalisation: II/I crème de riz.

B) ENFANTS DE PLUS DE 8 MOIS

23. Cas 29: Nourrisson de 8 mois, atteint d'entérite grave.

    Le 9 août (poids: 5.920 gr.; régime: lait de nourrice, babeurre):
    Liquide C.R. : 3 mgr. ‰
    Urines : réaction jaune

Le 31 août (régime: I/II crème de riz), entérite guérie depuis une dizaine de jours:

Liquide C.R. : 3 mgr. ‰
Urines : réaction jaune

Le 9 septembre (poids: 6.420 gr.; régime: II/I, 2 bouillies):

Liquide C.R. : 3 mgr. ‰
Urines : réaction jaune

24. Nourrisson de 11 mois, ancienne dyspepsie d'origine infectieuse guérie depuis environ 3 semaines.

Le 2 juin (poids: 5.600 gr.; rég. II/I):

Liquide C.R. : 5 mgr. ‰
Urines : réaction jaune

Le 30 juin (poids: 5.980 gr.; régime avec bouillies, légumes):

Liquide C.R. : 4 mgr. ‰
Urines : réaction jaune

Le 7 juillet (poids: 6.250 gr.; même régime):

Liquide C.R. : 4 mgr. ‰
Urines : réaction jaune

Nous avons pris, d'autre part, 2 nourrissons bien portants, à taux de vitamine C normal. Ces nourrissons ont été mis à un régime carencé en vitamine C (lait albumineux). Voici les résultats de nos expériences:

25. Nourrisson de 11 mois, bien portant, recevant une alimentation normale (bouillies, légumes, jus de fruits):

Liquide C.R. : 12 mgr. ‰
Urines : réaction jaune

Le 2e jour du régime carencé:
Liquide C.R. : 5 mgr. ‰
Urines : réaction jaune
Le 4e jour:
Liquide C.R. : 2 mgr. ‰
Urines : précipité +

26. Nourrisson de 17 mois, bien portant. Poids: 9.480 gr.
Liquide C.R. : 7 mgr. ‰
Urines : 24 mgr. ‰
Le 5e jour du régime carencé:
Liquide C.R. : 3 mgr. ‰
Urines : 15 mgr. ‰
Le 9e jour:
Liquide C.R. : 0 mgr. ‰
Urines : réaction jaune

Interprétation des faits: A) Ces observations nous montrent que, sur 22 nourrissons âgés de moins de 8 mois:

1° la teneur en vitamine C du liquide céphalo-rachidien augmente progressivement au cours de la convalescence chez 18 d'entre eux. La réaction urinaire se modifie dans le même sens: le précipité — quand précipité il y a — diminue d'intensité, puis disparaît, en même temps que réapparaît la réaction violette qui s'intensifie progressivement, témoin de l'augmentation de l'excrétion urinaire de la vitamine C. Ces deux phénomènes, enrichissement du liquide céphalo-rachidien et augmentation de l'excrétion urinaire de la vitamine C, marchent sensiblement de pair. Chez 1 nourrisson, par contre, âgé de 1 mois 1/2 (N° 18), nous ne constatons

aucune modification; le taux en vitamine C du liquide céphalo-rachidien reste bas, en même temps que, dans les urines, se maintient un précipité, et ceci malgré guérison complète de l'affection causale, un très bon état général et une courbe de poids normalement ascendante. C'est la seule exception que nous ayons eu à enregistrer.

2° Le taux normal de la vitamine C est atteint après une période variant entre 3 semaines et 2 mois. L'exception citée plus haut tient-elle au fait que l'observation a été de trop courte durée? En effet, chez un certain nombre de sujets (N^{os} 2, 8, 12, etc.), nous voyons qu'il se passe souvent plus d'un mois avant que le taux du liquide céphalo-rachidien ne commence à monter, et ceci malgré tous les signes d'une guérison clinique complète.

3° Ce phénomène se manifeste tout aussi bien avec un apport alimentaire faible de vitamine C, ou même nul, qu'avec un régime riche en vitamine, comme le lait de femme par exemple. La rapidité de la réparation ne semble pas davantage influencée par le régime; un nourrisson élevé au lait de femme, par exemple, n'atteint pas plus rapidement son taux normal qu'un autre; tout dépend de la gravité et de la durée de l'affection causale.

Si nous considérons la teneur des différents laits en vitamine C, nous sommes obligé de nous rendre à l'évidence que ces doses sont nettement insuffisantes pour arriver à saturer un organisme en si peu de temps. Pour apprécier la teneur du lait de vache, il faut tenir compte, ainsi que l'ont montré Rohmer, Bezssonoff et Stuerr, de certaines variations saisonnières: la teneur en vitamine C est très faible en hiver (10 mgr. $\frac{0}{00}$); elle augmente vers

la fin de l'hiver (10 à 22 mgr. ‰) pour atteindre une teneur oscillant entre 18 et 23 mgr. ‰ à la fin du printemps et au cours de l'été. C'est pendant cette période que nos expériences ont été faites. Les enfants, nourris au lait de vache, recevaient en moyenne 2 à 3 mgr. de vitamine C par kilogramme de poids et par jour (N^{os} 3, 19, 20).

Le Pelargon a une teneur de 20 mgr. ‰ (Stœrr).

Le lait de nourrice, au moment de nos expériences, contenait en moyenne 30 à 35 mgr. par litre (Lazaroff).

Quant au babeurre et au lait albumineux, leur teneur en vitamine C est très faible, pratiquement nulle.

Un nourrisson nourri au Pélargon reçoit environ 3 à 4 mgr. d'acide ascorbique par kilogramme de poids et par jour; avec le lait de nourrice, 6 mgr. environ.

Wachholder admet que des doses journalières de 5 mgr. d'acide ascorbique par kilogramme de poids sont nécessaires pour empêcher l'apparition du scorbut, de 10 à 25 mgr. pour prévenir les accidents d'hypovitaminose. Si nous considérons d'autre part les doses de 100 à 200 mgr. d'acide ascorbique par jour que Th. Baumann et Mlle Rappolt ont administrées à leurs nourrissons malades pour arriver à les saturer au bout de 2 à 3 mois seulement, on se rend aisément compte que les doses que recevaient nos nourrissons par leur nourriture étaient nettement insuffisantes pour expliquer, par l'apport alimentaire seul, une atteinte aussi rapide du taux normal dans le liquide céphalo-rachidien et une excrétion urinaire atteignant les chiffres que nous avons indiqués.

Ce phénomène ne s'explique autrement que par une capacité de synthèse de la vitamine C par l'organisme du nourrisson. Cette fonction est encore plus manifeste quand on considère le nourrisson exclusivement alimenté au babeurre ou au lait albumineux, régimes complètement carencés (N^{os} 4, 10, 14, 17, 18); ces nourrissons remontent à un taux normal d'acide ascorbique en un laps de temps sensiblement le même que les autres.

B) Chez le nourrisson plus âgé, par contre, au delà de 8 mois, cette fonction de synthèse est affaiblie et disparaît complètement. Le sujet présente tous les signes d'une guérison clinique parfaite, il augmente de poids normalement, mais la teneur en vitamine C du liquide céphalo-rachidien reste basse, et dans les urines persistent soit un précipité, soit une réaction jaune; donc, absence de toute excrétion urinaire de vitamine C, et ceci malgré une observation de 1 mois et plus. D'autre part, en soumettant un nourrisson de cet âge, bien portant jusque-là, à un régime carencé (lait albumineux), la vitamine C du liquide C.R. baisse rapidement dans les 3 ou 4 premiers jours de l'expérience, avec apparition dans les urines de réactions anormales remplaçant la réaction violette type.

Il faut à ces sujets de fortes doses d'acide ascorbique pour que leur organisme remonte à un taux normal de vitamine C. Voici 3 observations concernant des nourrissons de 9, 12 et 17 mois, ayant reçu 20 mgr. d'acide ascorbique par kilogramme de poids et par jour (laroscorbine «Roche»):

1. 9 mois, ancien rachitique; poids: 7.200 gr.

6 mai (régime normal; légumes; jus de fruits depuis 15 jours):

Liquide C.R. : 1 mgr. ‰
Urines : précipité ++

12 mai (même régime):

Liquide C.R. : 3 mgr. ‰
Urines : précipité ++

reçoit, à partir du 21 mai, 20 mgr. d'acide ascorbique par kg.

Le 23 mai:

Liquide C.R. : 6 mgr. ‰
Urines : précipité ++

Le 25 mai:

Liquide C.R. : 8 mgr. ‰
Urines : 15 mgr. ‰

2. 12 mois, eczémateux en voie de guérison.

le 8 mai (régime: bouillies, II/I):

Liquide C.R. : 3 mgr. ‰
Urines : précipité ++

Le 12 mai (même régime, plus 3 cuillerées à café de jus de citron par jour depuis 3 jours):

Liquide C.R. : 3 mgr. ‰
Urines : 3 mgr. ‰

Le 15 juin (toujours au même régime):

Liquide C.R. : 4 mgr. ‰
Urines : 8 mgr. ‰

3. 17 mois, ancien rachitique; poids: 7.460 gr.

Le 22 mai (régime normal):

Liquide C.R. : 3 mgr. ‰
Urines : précipité ++;

reçoit 20 mgr. d'acide ascorbique par jour et par kilog.; au bout de 5 jours:

Liquide C.R. : 8 mgr. ‰
Urines : précipité +
Le 7e jour:
Urines : 16 mgr. ‰

Nous constatons que ces nourrissons arrivent à un taux de saturation au bout de 2 à 7 jours. Encore s'agit-il là de sujets guéris depuis au moins 15 jours déjà de leur maladie. Si les mêmes expériences avaient été faites au cours même de leur maladie, il aurait fallu — les expériences de Baumann le montrent — un temps plus long pour arriver à ce degré de saturation.

Ces constatations prouvent une fois de plus que le nourrisson âgé de plus de 8 mois n'arrive pas à élaborer par lui-même la vitamine C dont son organisme a besoin. Il a perdu sa fonction de synthèse, alors que le nourrisson plus jeune la retrouve intacte après la maladie, en même temps que se rétablit normal chez lui le métabolisme de l'azote (disparition du précipité urinaire, abaissement de l'index de brome).

Comment expliquer cette carence de l'organisme en vitamine C au cours de la maladie, alors que la fonction de synthèse se montre normale après la guérison? Cette fonction était-elle inhibée? La vitamine C produite a-t-elle été détruite? ou a-t-elle été utilisée en plus grande quantité par suite de besoins plus grands?

Dans certains cas — chez le nourrisson plus âgé atteint de troubles digestifs par exemple — cette carence peut s'expliquer, en partie, par un

défaut d'absorption de la vitamine au niveau du tube digestif. Mais chez le jeune nourrison, ce sont d'autres facteurs qui interviennent. Nous n'avons aucune preuve certaine qu'il s'agit d'une inhibition de la fonction de synthèse. Mais tout porte à croire que cette fonction — comme tant d'autres fonctions — est sinon inhibée, du moins fortement affaiblie par l'évolution des différents processus pathologiques.

Certains faits montrent, d'autre part, qu'au cours de certaines infections, il intervient d'autres processus encore. En effet, chez 3 nourrissons respectivement âgés de 9, 12 et 17 mois, recevant 20 mgr. d'cide ascorbique par kilogramme de poids et par jour, et qui avaient atteint un certain taux de saturation, nous constatons une baisse rapide de la vitamine C, dès que survient la moindre infection:

1. Un nourrisson de 9 mois, ayant un taux de 8 mgr. dans le liquide C. R., une excrétion urinaire de 15 mgr. ‰, tombe à un taux de 3 mgr. ‰ dans le liquide C. R., avec apparition d'un précipité ++ dans les urines, le lendemain de l'apparition d'une infection rhino-pharyngée.

2. Un autre nourrisson, âgée de 12 mois, avec un taux de 4 mgr. dans le liquide C. R., de 8 mgr. ‰ dans les urines, tombe, à la suite d'une poussée d'eczéma, à 0 mgr. 5 ‰ dans le liquide C. R., avec un précipité urinaire +++.

3. Un troisième nourrisson, de 17 mois, ayant un taux de 8 mgr. dans le liquide C. R., une excrétion urinaire de 16 mgr. ‰, tombe, à la suite d'une pyélite, à 4 mgr. ‰ dans le liquide C. R., avec un

précipité urinaire +++, et ceci dès le lendemain de l'apparition de la pyélite.

Dans ces trois cas, il ne peut s'agir d'un affaiblissement de la fonction de synthèse; tout se passe comme si la vitamine C dont est saturé l'organisme, est ou détruite par l'agent infectieux ou utilisée en quantité plus grande par l'organisme malade.

Chez le jeune nourrisson — de moins de 8 mois — par contre, aucun fait ne nous permet d'affirmer que c'est à l'action exclusive de tel facteur plutôt que de tel autre qu'est due l'existence de cet état de carence en vitamine C au cours des maladies. Y a-t-il action conjuguée des trois facteurs, à la fois affaiblissement ou inhibition de la fonction de synthèse, destruction exagérée de vitamine C et besoins plus grands? Nous n'en savons rien. Des expériences ultérieurs nous permettront peut-être de préciser davantage la pathogénie de cette carence.

Chapitre IV.

Résumé et Conclusions.

En résumé, le dosage de la vitamine C dans le liquide céphalo-rachidien et dans les urines des nourrissons par la méthode de Bezssonoff nous a permis de faire les constatations suivantes:

1° — Le nourrisson sain — quel que soit son régime alimentaire — a une teneur sensiblement constante de vitamine C dans le liquide céphalo-rachidien; elle varie entre 7 et 12 mgr. ‰ (moyenne: 8 mgr. 5 ‰). L'élimination urinaire varie entre 6 et 30 mgr. ‰.

2° — Le nourrisson malade — quelle que soit la nature de l'affection qu'il présente (infections diverses, dystrophies alimentaires, troubles digestifs, eczéma, rachitisme, etc.). — a toujours une teneur excessivement faible de vitamine C dans le liquide C. R. (0 à 3 mgr. ‰). Elle disparaît des urines, lesquelles donnent, avec le réactif de Bezssonoff (BR) une réaction jaune ou, ce qui est le cas le plus fréquent (65% des cas), un précipité.

L'étude comparative du précipité urinaire et de l'index de brome des urines des nourrissons

malades montre un parallélisme presque constant entre l'intensité du précipité et l'augmentation de l'index de brome, ce qui permet de conclure à l'identité probable de la nature chimique des corps bromables des urines et de ceux précipités par le BR.

Le dosage du carbone et de l'azote des précipités montre que le BR fixe une proportion importante d'azote si on la compare aux chiffres d'azote total que l'on trouve habituellement dans les urines du nourrisson. L'azote fixé par le BR semble représenter la fraction de certains produits imparfaitement dégradés du métabolisme protéique.

3° — Au cours de la convalescence du nourrisson, la vitamine C du liquide céphalo-rachidien augmente progressivement jusqu'à atteindre son taux normal; le précipité urinaire disparaît et fait place à nouveau à la réaction violette, témoin de l'excrétion urinaire de la vitamine C.

Le taux normal est atteint après une période variant entre 3 semaines et 2 mois.

Ce phénomène se manifeste en l'absence de tout changement de la quantité de vitamine C apportée par l'alimentation et même en cas de régime complètement carencé, ceci *uniquement chez le nourrisson de moins de 8 mois.*

Chez le nourrisson plus âgé, le taux de vitamine C reste invariablement bas, avec persistance du précipité dans les urines. Des quantités importantes d'acide ascorbique sont nécessaires pour le saturer et lui permettre d'atteindre le taux normal. Ce taux est de nouveau abaissé dès que survient un facteur pathologique quelconque (infections).

De l'ensemble de ces faits, on peut tirer les conclusions suivantes:

1° — L'organisme du nourrisson, au cours de n'importe quel état pathologique, est toujours fortement carencé en vitamine C, mais sans, pour cela, présenter des manifestations cliniques d'avitaminose;

2° — Cette carence en vitamine C est corollaire de troubles du métabolisme de l'azote;

3° — Les deux phénomènes — carence en vitamine C et troubles du métabolisme azoté — disparaissent quand cesse l'action du facteur pathologique, et ceci indépendamment de tout changement dans l'apport alimentaire de la vitamine C;

4° — Ce fait constitue une preuve nouvelle de la faculté de synthèse de la vitamine C par l'organisme du nourrisson;

5° — L'état de carence, observé au cours de la maladie, peut s'expliquer, soit par une inhibition de la fonction de synthèse, soit par une destruction exagérée ou une consommation plus grande de vitamine C.

Vu: Le Président du Jury,
signé: ROHMER.

Vu: Le Doyen de la
Faculté de Médecine,
signé: André FORSTER.

Vu et premis d'imprimer.
Strasbourg, le 4 nov. 1937.
Le Recteur de l'Académie,
Président du Conseil
de l'Université,
signé: DRESCH.

Index Bibliographique.

ANDERSON. — Dissertation, Columbia University. — New-York City (1929).

BAUMANN Th. et Mlle RAPPOLT. — Untersuchungen zum C-Vitaminstoffwechsel.

BEZSSONOFF N. — Les effets physiologiques immédiats de l'avitaminose C. (Bullet Soc. Chimie Biol., T. 10, N° 9, nov. 1928).

— Un réactif des vitamines, des composés orthoénoliques et des bases azotées. L'acide monomolybdophosphotungstique. (Imprimerie C. André et Cie, Nancy, 1934).

— Sur une erreur facilement commise au cours du dosage de la vitamine C par le réactif de *Bezssonoff*. (C. R. Soc. Biol. T. 119, mars 1935, p. 1038).

BEZSSONOFF et DELIRE. — Sur les réactions colorées de la vitamine C. (C. R. Ac. Sc. 1933, 196, 2036).

BEZSSONOFF et VAN WIEN. — Sur l'identification et le dosage de la vitamine C dans les milieux biologiques. (Soc. Chimie Biol. T. 16, n° 7, 1934.)

BEZSSONOFF, VALLETTE et SACREZ. — Un caractère de l'état physiologique normal: L'index brome des urines. (Bull Soc. Chimie Biol., T. 17, n° 11, nov. 1935.)

BEZSSONOFF et STŒRR. — La technique du dosage de la vitamine C par le procédé *Bezssonoff*. (Zschr. f. Vitaminforsch., juillet 1936.)

BEZSSONOFF et Mme WOLOSZYN. — Sur le dosage de la vitamine C. (C. R. Soc. Biol., 15 janv. 1937.)

— L'oxydation réversible de la vitamine C présente dans un milieu biologique ou dans une solution pure. (C. R. Soc. Biol., juillet 1936.)

DEBRÉ R., GOIFFON, GRAMA, ZAVERGIU-THEODORU. — Les phénols urinaires chez le nourrisson. (Le Nourrisson, 1928.)

EDERER S. — Untersuchungen über den Harnkohlenstoff des Säuglings. (Monatschr. f. Kinderheilk., 1927, 35, 59.)

FURTH et Ed. M. MAJOR. — Les dérivés de l'imidazol dans les urines. (Klin. Wschr., n° 37, p. 1454.)

GABBE. — Bestimmung von Vitamin C im Blutserum. (Klin. Wschr. 1934.)

— Ueber Vitamin C im Urin von Gesunden und Kranken. (Klin. Wschr. 1935, 14, 613.)

GIROUD et LEBLOND. — Localisation histochimique de la vitamine C dans le cortex surrénal. (C. R. Soc. Biol. 1934, T. 115, p. 705.)

— Recherche histochimique de l'acide ascorbique ou vitamine C. (Bull. d'Histol., T. 11, novembre 1934, p. 365.)

— Répartition et évolution de la vitamine C dans l'organisme (notion de carence, précarence et déficience chimique). (Presse Médicale, n° 54, p. 1085, 1935.)

— Localisation histochimique de la vitamine C dans la glande surrénale. (Arch. Anat. Microsc. 1934.)

— Variations de la teneur des tissus en acide ascorbique. (C. R. Soc. Biol., T. 118, 1935, p. 1179.)

— Localisation élective de l'acide ascorbique ou vitamine C (cortex surrénal, testicule, corps jaune, hypophyse). (Arch. d'Anat. Microsc. 1935, T. 31, p. 112.)

GIROUD, LEBLOND, RATSIMAMANGA, RABINOWICZ. — La réalisation du taux normal en acide ascorbique chez l'animal carençable. Courbe de charge, besoins de ces organismes. (Ann. Physiologie, T. 12, n° 4, 1936.)

GIROUD, SANTOS RIUZ, LEBLOND, RATSIMAMANGA. — Le taux de l'acide ascorbique chez les animaux carencés. (Bull. Soc. Chimie Biol., T. 18, n° 4, 1936.)

GUGGENHEIM M. — Les amines biologiques. (J. B. Baillière et fils, 1936.)

HAUGE and CARRICK. — The antiscorbutic properties of eggs. (J. Biol. Chem. 1925.)

HUGHES, FRITSCH, CAVE et RIDDEL. — Relation entre la teneur en vitamine C de la ration d'une vache et la teneur en vitamine C de son lait. (Journ. of biol. Chem., 1927, p. 309.)

KATZ A. — Le dépistage du scorbut latent. (Thèse de Médecine, Strasbourg, 1933.)

MARTINI et BONSIGNORE. — Biochem. Zeitschr. 1934.

MEUNIER P. — Sur le dosage de l'acide ascorbique des tissus par l'indophénol: un procédé de colorimétrie cinétique. (Bull. Chimie biol., mai 1937.)

MOURIQUAND. — Les phases de curabilité et d'incurabilité des dystrophies alimentaires. (Presse Médic., 27 mars 1935.)

MOURIQUAND et Mlle SCHŒN. — Influence protectrice de la gestation sur la carence en vitamine C. (C. R. Ac. Sciences, 1933, T. 1147, p. 203.)

MOURIQUAND, Mlle WEILL et SIMON. — Acide ascorbique. Scorbut expérimental et réaction de *Bezssonoff*. (C. R. Soc. Biol., 116, 543.)

MOURIQUAND, GILLET et CŒUR. — Carence maternelle et carence fœtale (dystrophies de gestation et dystrophies du post-partum). (Presse Médicale 1935, p. 1577.)

MOURIQUAND, CŒUR et VIENNOIS. — Sur la synthèse de l'acide ascorbique par les organismes jeunes. (C. R. Soc. Biol., 17 février 1936.)

MOURIQUAND, TETE, WENGER et VIENNOIS. — Carences entrophiques et genèse de «terrains» chroniquement carencés. (Presse Médic., 1er mai 1937.)
NEUWEILER. — Vitamin C. Stoffwechsel bei Neugeborenen. (Zeitschr. f. Vitaminforsch. Janvier 1937.)
PARSONS. — The antiscorbutic content of certain bordy tissues of the rat. (Journ. Biol. Chem. 1920, T. 44, p. 587.)
RAY. — Studies on vitamin C of the chick embryon. (Biochem. J. 1934, T. 28.)
ROHMER, BEZSSONOFF et STŒRR. — Sur l'excrétion urinaire de la vitamine C. (C. R. Soc. Biol. 1934, T. 116, p. 387.)
— La synthèse de la vitamine C dans l'organisme du nourrisson. (Bull. Acad. Médecine, T. 111, n° 23, 1934.)
— La synthèse de la vitamine C dans l'organisme du nourrisson: II. Sur les conditions dans lesquelles la synthèse de la vitamine C est affaiblie ou rendue inopérante chez le nourrisson. (Bull. Ac. Médecine, T. 113, n° 19, 1935.)
— Sur le rôle des vitamines liposolubles dans la synthèse de la vitamine C par l'organisme animal. (C. R. Soc. Biol. 1935, 118-57.)
— La teneur particulièrement élevée du liquide céphalo-rachidien en vitamine C chez le prématuré et le nouveau-né normal. (Soc. Biol., 14 févr. 1936.)
— Sur l'incapacité pour l'animal de constituer des réserves de vitamine C. (Soc. Biol., 14 février 1936.)
— Sur l'incapacité pour l'animal de constituer des réserves de vitamine C. (C. R. Soc. Biol., 14 février 1936.)
— L'influence de facteurs non-alimentaires sur la synthèse de la vitamine C par l'organisme animal.
SCHRŒDER H. — L'élimination de l'acide ascorbique dans l'organisme sain et malade. (Klin. Wschr., 6 avril 1935.)
STŒRR. — Le lait en tant que source de vitamine C. (Rev. fr. de Pédiatrie, T. 12, n° 3, 1936.)
TERROINE. — Métabolisme de l'azote. (Presses Universitaires de France.)
TILLMANS. — Das antiskorbutische Vitamin. (Zeitschr. f. Unters. d. Lebensmittel, 1930.)
TILLMANS, HIRSCH P. et HIRSCH W. — Der reduzierende Stoff des Zitronensaftes. (Zeitschr. f. Unters. d. Lebensmittel, 1932.)
VALLETTE. — Contribution clinique et expérimentale à l'étude du coefficient C/N urinaire chez le nourrisson. (Congrès de Pédiatrie, octobre 1931.)
WACHHOLDER. — Versorgung des Säuglings mit Vitamin C. (Klin. Wschr., avril 1936.)

Table des matières.

page

Introduction: Aspect de la question de la synthèse de la vitamine C par l'organisme animal 9

Chapitre I: Méthodes de dosage de la vitamine C 18

I. Technique du dosage par le procédé de *Bezssonoff* 18

II. Autres méthodes 25

Chapitre II: Etude comparée de la teneur en vitamine C du liquide céphalo-rachidien et des urines chez le nourrisson malade 27

A. Taux chez le nourrisson sain 27

B. Taux chez le nourrisson malade 29

C. Signification du précité urinaire par le BR .. 37

1. Etude comparée du précipité urinaire et de l'index de brome des urines 37

2. Sur la nature chimique des précipités .. 43

Chapitre III: Variations de la teneur en vitamine C du liquide céphalo-rachidien et des urines au cours de la convalescence 52

Chapitre IV: Résumé et conclusions 73

Index bibliographique 77